



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Der therapeutische Effekt von Probiotika auf  
ausgewählte Darmerkrankungen“

Verfasserin

Nicole Faxa

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 474

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Ernährungswissenschaften

Betreuer: DDr. Dieter Genser



## **EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

Ich versichere, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfe bedient habe.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Weiters habe ich mich bemüht, Inhaber der Bilderrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Diplomarbeit zu erhalten. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

Wien, März 2012

---

Nicole Faxa



## **DANKSAGUNG**

Herzlicher Dank gilt Herrn DDr. Dieter Genser, der mich bei der Wahl meines Themas unterstützt und beim Verfassen der Arbeit stets kompetent betreut hat.

Weiters möchte ich meinen Eltern danken, die mir diese Ausbildung ermöglicht und mich während meiner gesamten Studienzeit in jeder Hinsicht unterstützt und motiviert haben.

Ein großes Dankeschön auch an alle Freunde, die mich während dem Studium begleitet haben oder die ich während des Studiums kennenlernen durfte.

Danke!



# INHALTSVERZEICHNIS

<i>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</i>	<i>III</i>
<i>TABELLENVERZEICHNIS .....</i>	<i>IV</i>
<i>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</i>	<i>VI</i>
<i>1. Einleitung und Fragestellung .....</i>	<i>1</i>
<i>2. Der Gastrointestinaltrakt (GIT) .....</i>	<i>2</i>
<i>2.1. Intestinales Immunsystem .....</i>	<i>2</i>
<i>2.2. Darmflora .....</i>	<i>2</i>
<i>3. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Reizdarmsyndrom .....</i>	<i>5</i>
<i>3.1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) .....</i>	<i>5</i>
3.1.1. Definition .....	5
3.1.2. Klinisches Bild .....	5
3.1.3. Therapie .....	6
3.1.4. Epidemiologie .....	7
3.1.5. Ätiologie .....	8
3.1.5.1. Genetik und Immunsystem .....	9
3.1.5.2. Umwelteinflüsse .....	10
3.1.6. Ernährungsdefizite bei CED .....	11
3.1.7. Ernährung bei CED .....	13
3.1.8. Morbus Crohn (MC) .....	14
3.1.8.1. Epidemiologie .....	14
3.1.8.2. Klinisches Bild .....	14
3.1.8.3. Komplikationen .....	16
3.1.8.4. Therapie .....	16
3.1.9. Colitis ulcerosa (CU) .....	17
3.1.9.1. Epidemiologie .....	17
3.1.9.2. Klinisches Bild .....	17
3.1.9.3. Komplikationen .....	19
3.1.9.4. Therapie .....	19
<i>3.2. Reizdarmsyndrom (RDS) .....</i>	<i>20</i>
3.2.1. Definition .....	20
3.2.2. Diagnostik .....	20
3.2.3. Epidemiologie .....	21
3.2.4. Klinisches Bild .....	22
3.2.5. Ätiologie .....	23
3.2.6. Therapie .....	24
<i>4. Probiotika .....</i>	<i>26</i>
<i>4.1. Definition .....</i>	<i>26</i>
<i>4.2. Verwendung von Probiotika .....</i>	<i>26</i>
<i>4.3. Therapeutischer Effekt von Probiotika .....</i>	<i>27</i>
4.3.1. Veränderung der intestinalen Mikrobiota .....	27
4.3.2. Beeinflussung der Barrierefunktion .....	28
4.3.3. Regulierung des Immunsystems .....	29
<i>4.4. Therapeutischer Einsatz .....</i>	<i>29</i>

<b>4.5. Risiken der Probiotika-Therapie .....</b>	<b>29</b>
<b>5. Methodik .....</b>	<b>31</b>
<b>5.1. Literaturrecherche CED und RDS .....</b>	<b>31</b>
5.1.1. Suchanfrage und Auswahlkriterien .....	31
5.1.1.1. Suchanfrage und Auswahlkriterien CED .....	31
5.1.1.2. Suchanfrage und Auswahlkriterien RDS .....	36
<b>5.2. Vergleich von Verfügbarkeit und Studiendesign .....</b>	<b>39</b>
5.2.1. Studiendesign der Arbeiten CED .....	40
5.2.2. Studiendesign der Arbeiten RDS .....	42
<b>6. Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>47</b>
<b>6.1. Medizinische Literatur .....</b>	<b>47</b>
6.1.1. Ergebnis der Literatursuche und Diskussion CED .....	47
6.1.2. Ergebnis der Literatursuche und Diskussion RDS .....	55
<b>6.2. Statistische Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>64</b>
6.2.1. Statistische Analyse Studienqualität CED .....	65
6.2.2. Statistische Analyse Studienqualität RDS .....	67
<b>7. Schlussbetrachtung .....</b>	<b>71</b>
<b>8. Zusammenfassung .....</b>	<b>75</b>
<b>9. Abstract .....</b>	<b>76</b>
<b>10. Literaturangaben .....</b>	<b>77</b>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1:** Die Bedeutung der Darmflora für die Gesundheit des Organismus
- Abb. 2:** Häufig betroffene Abschnitte des GIT bei Morbus Crohn
- Abb. 3:** Häufig betroffene Abschnitte des GIT bei Colitis ulcerosa
- Abb. 4:** Das RDS beeinflussende Faktoren
- Abb. 5:** Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung Probandenanzahl und Studiendauer CED
- Abb. 6:** Levene-Test und T-Test Probandenanzahl CED
- Abb. 7:** Mann-Whitney-U-Test Studiendauer CED
- Abb. 8:** Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung Probandenanzahl und Studiendauer RDS
- Abb. 9:** Mann-Whitney-U-Test Probandenanzahl RDS
- Abb. 10:** Mann-Whitney-U-Test Studiendauer RDS

## **TABELLENVERZEICHNIS**

- Tab. 1:** Häufigkeit von Symptomen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- Tab. 2:** Ernährungsdefizite bei Morbus Crohn
- Tab. 3:** Ernährungsdefizite bei Colitis ulcerosa
- Tab. 4:** Epidemiologie von Morbus Crohn
- Tab. 5:** Epidemiologie von Colitis ulcerosa
- Tab. 6:** Pubmedsuchbegriffe für CED vom 09.07.2011
- Tab. 7:** Selektionskriterien für wissenschaftliche Arbeiten über CED
- Tab. 8:** Ausschlussgründe für gefundene wissenschaftliche Arbeiten zu CED
- Tab. 9:** Pubmedsuchbegriffe für RDS vom 09.07.2011
- Tab. 10:** Selektionskriterien für gefundene wissenschaftliche Arbeiten zu RDS
- Tab. 11:** Ausschlussgründe für gefundene wissenschaftliche Arbeiten zu RDS
- Tab. 12:** Übersicht der online frei zugänglichen CED-Studien
- Tab. 13:** Übersicht der online nicht frei zugänglichen CED-Studien
- Tab. 14:** Übersicht der online frei zugänglichen CED-Metaanalysen und -Reviews
- Tab. 15:** Übersicht der online nicht frei zugänglichen CED-Metaanalysen und -Reviews
- Tab. 16:** Übersicht der online frei zugänglichen RDS-Studien
- Tab. 17:** Übersicht der online nicht frei zugänglichen RDS-Studien
- Tab. 18:** Übersicht der online frei zugänglichen RDS-Metaanalysen und Reviews
- Tab. 19:** Übersicht der online nicht frei zugänglichen RDS-Metaanalysen und -Reviews

- Tab. 20:** Eingeschlossene verwendete Arbeiten zu CED
- Tab. 21:** Eingeschlossene verwendete Arbeiten zu RDS
- Tab. 22:** Vergleich der frei zugänglichen und nicht frei zugänglichen CED RCTs hinsichtlich Probandenanzahl und Interventionsdauer
- Tab. 23:** Vergleich der frei zugänglichen und nicht frei zugänglichen RDS RCTs hinsichtlich Probandenanzahl und Interventionsdauer

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
Abb.	Abbildung
APS	Abdominal Pain Score
bzw.	beziehungsweise
CARD15	Caspase activating recruitment domain 15
CDAI	Crohns Disease Activity Index
CD40, CD86	Cluster of Differentiation
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CFU	Colony forming units
CU	Colitis ulcerosa
d	day
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EcN	Escherichia-coli Nissle 1917
etc.	et cetera
GIT	Gastrointestinaltrakt
GSS	Global Symptom Score
HAD	Hospital Anxiety and Depression Scale
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IBS SSI	Irritable Bowel Syndrome Severity Index
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
MC	Morbus Crohn
MDP	Muramyldipeptid
mL	Milliliter
m-RNA	messenger-Ribonucleic acid
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain 2
OR	Odds ratio

ÖMCCV	Österreichische Morbus Crohn-Colitis ulcerosa Vereinigung
PI-RDS	Postinfektiöses Reizdarmsyndrom
RCT	Randomized controlled trial
RDS	Reizdarmsyndrom
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
Tab.	Tabelle
TLR	Toll-like receptor
TNF- $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor alpha
u.a.	unter anderem



## 1. Einleitung und Fragestellung

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die zwei Hauptformen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), beeinflussen die Lebensqualität der Patienten und verursachen dem Gesundheitssystem enorme Kosten. Die Ätiologie dieser Erkrankungen ist noch nicht vollständig geklärt [REIFF und KELLY, 2010]. Ähnlich verhält es sich mit dem oft chronisch verlaufenden Reizdarmsyndrom (RDS), das durch seine komplexe Symptomatik das Wohlbefinden der Betroffenen massiv einschränkt [LAYER et al., 2011].

Die genannten multifaktoriell bedingten Krankheiten scheinen alle mit einer veränderten Darmflora sowie einer Störung der Immunfunktion einherzugehen [LAYER et al., 2011; SARTOR, 2006]. Bisher existiert für keines der drei Beschwerdebilder eine medizinische Heilung. Somit stellt die Symptomlinderung beim Reizdarmsyndrom und das Eindämmen von Entzündungsreaktionen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen die Basis der Therapie dar [GRUNDMANN und YOON, 2010; HANAUER, 2006]. Die Bedeutung von probiotischen Mikroorganismen mit ihren vielfältigen Wirkmechanismen für die Behandlung von CED und RDS wird seit vielen Jahren untersucht [BISCHOFF, 2009].

Die folgende Arbeit soll einen allgemeinen Überblick über ausgewählte Darmerkrankungen bieten und das therapeutische Potential von Probiotika darstellen. Die Frage, ob Probiotika tatsächlich einen positiven Effekt auf den Verlauf von CED und RDS besitzen, ist die Grundlage dieser Arbeit. Zu diesem Zweck wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt, die den aktuellen Forschungsstand bezüglich Probiotikatherapie bei CED und RDS zusammenfassen soll. Zudem wird die Qualität von frei zugänglichen und nicht frei zugänglichen Studien über die Wirkung von Probiotika bei CED und RDS statistisch verglichen.

## **2. Der Gastrointestinaltrakt (GIT)**

### **2.1. Intestinales Immunsystem**

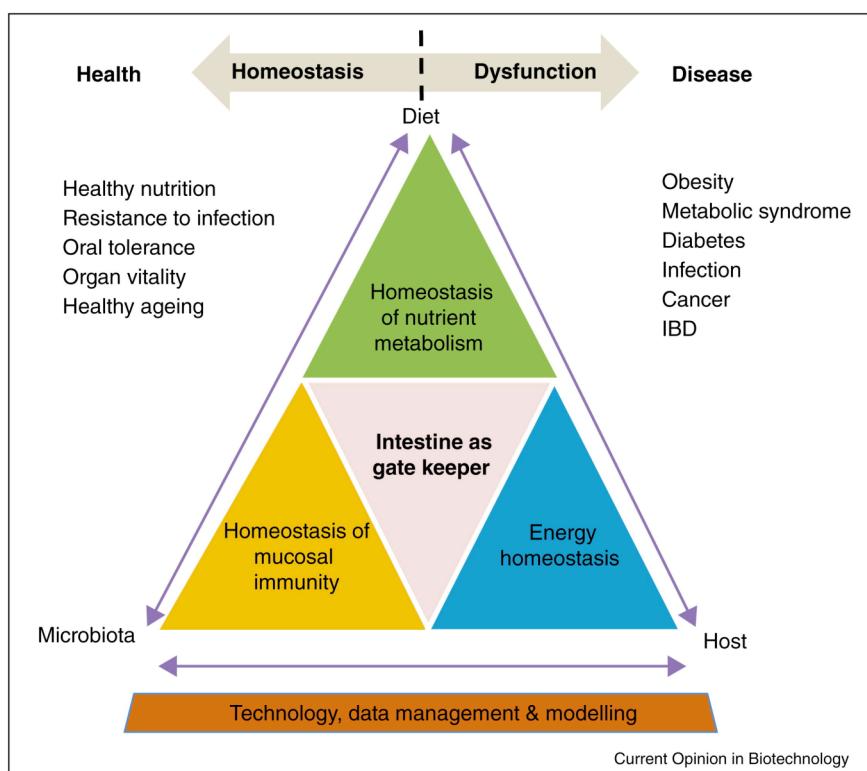
Der Gastrointestinaltrakt befindet sich als größtes immunologisches Organ des Körpers im ständigen Kontakt mit Antigenen [VICKERY et al., 2011]. Besonders wichtig ist das Vermögen des intestinalen Immunsystems, zwischen pathogenen und harmlosen Substanzen unterscheiden zu können. Zu letzteren zählen u.a. symbiotische Bakterien der Darmflora oder Nahrungsbestandteile, die keine Immunantwort erfordern. Dieses Phänomen wird als intestinale bzw. orale Toleranz bezeichnet und soll immunologische Überreaktionen und chronische Entzündungen verhindern [BISCHOFF, 2009].

### **2.2. Darmflora**

Die mikrobielle Besiedlung des zuvor sterilen Gastrointestinaltrakts beginnt schon mit der Geburt. Im Alter von etwa vier Jahren ist die Ausbildung einer reifen Darmflora abgeschlossen, die großteils aus Bakterien besteht. Deren Anzahl wird auf etwa  $10^{14}$  geschätzt, wobei Vertreter der Firmicutes, Actinobacteria und Bacteroides dominieren. Neben genetischen Faktoren nehmen auch physiologische Eigenschaften des Wirts, mikrobielle Exposition, oder Ernährungsweise Einfluss auf die Zusammensetzung der Mikrobiota, die somit große individuelle Unterschiede aufweisen kann. Diese Tatsache erschwert es, direkte Zusammenhänge zwischen Gesundheit und einzelnen Spezies der Darmflora herzustellen [VRIEZE et al., 2010].

Die höchste Bakteriendichte ist im Colon zu finden, wo unverdauliche Nahrungsbestandteile von den Darmbakterien metabolisiert werden und zur Energieversorgung der Epithelzellen und des restlichen Organismus beitragen [BISCHOFF, 2009]. Etwa 6-9% des gesamten Energiebedarfs werden über kurzkettige Fettsäuren wie Acetat, Propionat und Butyrat gedeckt, die durch bakterielle Fermentation von Ballaststoffen entstehen [MCNEIL, 1984 zit. n. LESER und MØLBAK, 2009].

Weiters beeinflusst die Darmflora neben der Motilität des Verdauungstrakts auch die Funktion des Darmepithels und spielt eine tragende Rolle beim Abbau von Toxinen sowie beim Schutz vor pathogenen Mikroorganismen. Die Intestinalflora kann die Ansiedlung pathogener Keime verhindern und antimikrobiell wirkende Stoffe produzieren. Eine funktionierende Symbiose zwischen Darmflora und Wirt ist somit ein bedeutender Faktor für die Immunfunktion und die Gesundheit des Organismus [BISCHOFF, 2009]. Dies verdeutlicht auch die folgende Abbildung.



**Abb. 1:** Die Bedeutung der Darmflora für die Gesundheit des Organismus [DOS SANTOS et al., 2010]

Eine Störung dieser Homöostase und eine veränderte Mikroflora sind mit dem Auftreten von Übergewicht, dem metabolischen Syndrom, Diabetes Typ I und II sowie mit dem Reizdarmsyndrom und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert [BALLAL et al., 2011].

Untersuchungen an keimfrei (gnotobiotisch) gehaltenen Tieren zeigen im Vergleich zu konventionell aufgezogenen neben morphologischen Unterschieden des Darms auch Veränderungen hinsichtlich Nährstoffaufnahme, Epithelzellenumsatz, Hormonsystem oder Leberstoffwechsel [LESER und MØLBAK, 2009].

Mittels Probiotika kann die Zusammensetzung der Darmflora manipuliert werden, wodurch Epithelfunktion, Entzündungsreaktionen und die Produktion antimikrobiell wirkender Stoffe positiv beeinflusst werden [BISCHOFF, 2009].

### **3. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Reizdarmsyndrom**

#### **3.1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)**

##### ***3.1.1. Definition***

Unter chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen versteht man eine Reihe von Krankheitsbildern, die mit entzündlichen Veränderungen des Verdauungstrakts einhergehen. Die zwei wichtigsten Formen sind dabei Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) [SARTOR, 2006]. In etwa 15% der Fälle von CED kann nicht klar zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa differenziert werden, hier spricht man von einer Colitis indeterminata [DCCV e.V., 2006].

##### ***3.1.2. Klinisches Bild***

CED machen sich beispielsweise durch abdominelle Schmerzen, Diarrhoe oder Gewichtsverlust bemerkbar. Bei Kindern kann es zu Wachstums- und Entwicklungsstörungen kommen. Aber auch unspezifischere Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Fieber oder Abgeschlagenheit gehen oftmals mit der Krankheit einher und erfordern eine genaue Abklärung [HANSEN et al., 2010]. Wie in Tabelle 1 dargestellt, gibt es zum Teil deutliche Unterschiede in der klinischen Ausprägung von MC und CU [DCCV e.V., 2006].

**Tab. 1:** Häufigkeit von Symptomen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa [DCCV e.V., 2006]

	<b>Morbus Crohn</b>	<b>Colitis ulcerosa</b>
Blutige Durchfälle	22%	80%
Durchfälle	73%	52%
Bauchschmerzen	77%	47%
Fisteln	16%	0%
Gewichtsverlust	54%	5%
Fieber	35%	1%

Blutarmut, Blässe, Müdigkeit	27%	15%
Hautentzündungen	17%	25%
Augenentzündungen	12%	15%
Gelenkschmerzen	52%	60%
Leber und Bauchspeicheldrüse	12%	26%

Die Diagnose wird mittels endoskopischer, histologischer und bildgebender Verfahren sowie mit Hilfe von Blut- und Stuhluntersuchungen gestellt [DCCV e.V., 2006]. Wichtig ist das Ausschließen von Differentialdiagnosen [NIGG et al., 2008].

Der Krankheitsbeginn bei MC und CU erfolgt sowohl schleichend mit schwach ausgeprägter Symptomatik, als auch akut mit starken Beschwerden. Im weiteren Verlauf können sich Phasen völliger Beschwerdefreiheit (Remission) mit akuten Krankheitsschüben abwechseln. Oft geht die fortschreitende Krankheit auch mit Komplikationen und extraintestinalen Symptomen einher [DCCV e.V., 2006].

Es gibt zudem Hinweise darauf, dass Personen mit CED eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, auch von anderen immunvermittelten Krankheiten betroffen zu sein. Eine finnische Studie zeigt neben einem gesteigerten Risiko für Bindegewebskrankheiten, chronische Atemwegserkrankungen und Anämie auch, dass Patienten mit CED signifikant öfter an koronarer Herzkrankheit leiden [HAAPAMÄKI et al., 2010]. Eine geringfügige Erhöhung der Mortalität bei MC ist meist durch schwere Erkrankungen wie Karzinome bedingt [PEYRIN-BIROULET et al., 2011].

### ***3.1.3. Therapie***

Da es sich bei CED um eine lebenslange Erkrankung handelt, stehen als Therapieziele Symptomlinderung, Prävention von Komplikationen, Remissionserhalt sowie die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten im

Vordergrund. Je nach Krankheitsform und –verlauf werden ernährungsmedizinische, medikamentöse oder chirurgische Maßnahmen ergriffen [HANSEN et al., 2010].

Der Einsatz und die Wirkung von Probiotika als Therapiealternative wird schon seit einiger Zeit erforscht [BISCHOFF, 2009]. Man nimmt an, dass sich die Aufnahme bestimmter Arten von Mikroorganismen positiv auf die Darmflora und den Verlauf von CED auswirken kann [DCCV e.V., 2006].

### ***3.1.4. Epidemiologie***

CED können grundsätzlich in jedem Alter auftreten, meist manifestiert sich die Krankheit jedoch im frühen Erwachsenenalter [SANDS und GRABERT, 2009]. Etwa 25% der Fälle treten in der Kindheit auf [HANSEN et al., 2010], wobei hier mit besonders schweren Krankheitsverläufen zu rechnen ist [GRUBER, 2010].

Sehr häufig tritt die Erkrankung in der Bevölkerung von Industrieländern auf. Die höchste Prävalenz (Anzahl der Krankheitsfälle in einer definierten Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt) findet sich hierbei in Nordamerika, Skandinavien und Großbritannien [LOFTUS EV Jr. und SANDBORN WJ, 2003; ANDRES PG und FRIEDMAN LS, 1999 zit. n. HANAUER, 2006]. Aber auch in Entwicklungsländern und Regionen, in denen das Krankheitsbild ursprünglich unbekannt war, steigt die Rate von CED an [BERNSTEIN, 2010]. Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen Globalisierung, westlichem Lebensstil und steigenden Krankheitszahlen hin [HANSEN et al., 2010].

Da für Österreich keine eigenen epidemiologischen Daten existieren, schätzt man mittels Extrapolation aus anderen europäischen Nationen die Fälle von CED hierzulande auf 64.000 – 80.000. Eine Inzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner jährlich) von 20 bis 25/100 000 Personen gilt als wahrscheinlich. Besonders die Inzidenz für MC scheint in den

letzten Jahren stark gestiegen zu sein, wohingegen sie für CU relativ gleichbleibend ist [ÖMCCV, 2007].

Trotz dieser Entwicklung ist der diesbezügliche Informationsstand der Bevölkerung als eher niedrig einzuschätzen. Laut einer 2006 in Österreich durchgeföhrten Befragung zum Thema CED waren nur 9% der Teilnehmer näher über MC, sowie 7% der Befragten über CU informiert. Der Mehrheit der 1001 Befragten waren die zwei Begriffe hingegen unbekannt. Diese Tatsache kann unter Umständen bei Betroffenen zu einer verspäteten Diagnose beitragen, Komplikationen im Krankheitsverlauf nach sich ziehen und somit neben der Lebensqualität auch das Gesundheitssystem belasten [ANGELBERGER et al., 2009].

Eine deutsche Studie schätzt, dass aus der Sicht der gesetzlichen Krankenkasse durchschnittliche, jährliche Gesundheitskosten von EUR 3.767 für einen Patienten mit Morbus Crohn anfallen. Für von Colitis ulcerosa Betroffene geht man von EUR 2.478 pro Jahr aus. Diese Summen setzen sich hauptsächlich aus den Kosten für medikamentöse Behandlung und stationäre Aufenthalte zusammen [PRENZLER et al., 2010]. In Österreich wird die jährliche finanzielle Belastung infolge von Krankheitskosten, Arbeitsausfall und Produktivitätsverlust auf EUR 2,7 Milliarden geschätzt [GRUBER, 2010].

### **3.1.5. Ätiologie**

Die genaue Ursache für die Entwicklung von CED ist noch nicht vollständig geklärt. Man geht aber davon aus, dass das Entstehen der Krankheit auf ein Zusammenspiel diverser Faktoren zurückzuföhren ist. Zum einen spielt die Genetik und deren Einfluss auf die Immunfunktion eine Rolle [HANSEN et al., 2010]. Zum anderen werden aber auch Ernährung, Krankheiten und Lebensstil als mögliche Einflussfaktoren von CED in Betracht gezogen [SANDS und GRABERT, 2009].

### 3.1.5.1. Genetik und Immunsystem

Genetische Faktoren sind zwar nicht die alleinige Ursache für das Entstehen von CED, jedoch können Genmutationen auf jeden Fall mitverantwortlich dafür sein. Es zeigt sich, dass das Vorkommen von CED unter Verwandten ersten und zweiten Grades sowie bei Zwillingen erhöht ist, wobei die Genetik für die Entstehung von MC von größerer Bedeutung zu sein scheint als für CU [HANAUER, 2006].

Ein Gen, das eindeutig mit der Entwicklung von MC in Verbindung gebracht wurde, ist NOD2/CARD15. Dieses codiert für einen intrazellulären Rezeptor in den Paneth-Zellen der Darmkrypten, der Muramyldipeptid (MDP), einen Bestandteil bakterieller Zellwände, erkennen und infolgedessen eine Immunantwort provozieren soll [HANSEN et al., 2010]. Diese wird durch die Bindung von MDP an NOD2/CARD15 ausgelöst, woraufhin NF- $\kappa$ B, ein Transkriptionsfaktor, der für Entzündungsreaktionen und Apoptose verantwortlich ist, aktiviert wird. Bei Mutationen des Gens NOD2/CARD15 kommt es zu einer überschießenden Immunantwort, die mit einer unregulierten Entzündung einhergeht [HANAUER, 2006].

Neben Genmutationen sind vermutlich auch zusätzliche triggernde Faktoren für die Entwicklung von CED verantwortlich [SANDS und GRABERT, 2009]. Es gibt jedoch noch eine Reihe weiterer Gene, die bei der Pathogenese von CED auf angeborene Immunreaktionen, Bakterienabwehr und Barrierefunktion der Darmschleimhaut Einfluss zu nehmen scheinen. Außerdem wurde die Bedeutung von Infektionen als mögliche Auslöser von CED diskutiert. Untersucht wurden dabei u.a. *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) und adhärenz-invasive *Escherichia coli*-Stämme [SARTOR, 2006].

Eine große Rolle bei CED könnte eine veränderte kommensale Darmflora spielen (Dysbiose), bei der es zu einem Ungleichgewicht zwischen einzelnen Bakterienpopulationen und zu einem Funktionsverlust protektiver Spezies

kommt [SARTOR, 2006]. Weiters scheint die körpereigene Toleranz gegenüber Kommensalen verringert zu sein, was eine immunologische Entzündungsreaktion zur Folge hat [SANDS und GRABERT, 2009].

Diese Tatsachen wären ein möglicher Ansatzpunkt für eine probiotische Therapie, mittels derer die intestinale Flora verändert und Entzündungsprozessen vorgebeugt werden könnte [GEIER et al., 2007].

Ein komplexes Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition, erhöhter Permeabilität der Darmschleimhaut, veränderter bakterieller Abwehr, verringelter oraler Toleranz und Dysbiose können zu chronischen Entzündungen führen. Die exakten Mechanismen der Entstehung von CED sind aber noch nicht vollständig geklärt [SARTOR, 2006].

### *3.1.5.2. Umwelteinflüsse*

Da MC und CU multifaktoriell begründete Krankheiten sind, werden verschiedene Faktoren mit potentieller Triggerfunktion diskutiert [SANDS und GRABERT, 2009]. Zu diesen zählen unter anderem verbesserte Hygienebedingungen, der Gebrauch von Antibiotika [BERNSTEIN, 2010], die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Appendektomie, sowie Stillen und Tabakkonsum [SANDS und GRABERT, 2009].

Da Rauchen den Krankheitsverlauf von MC negativ beeinflusst, wird das Durchführen einer Raucherentwöhnung dringend empfohlen. Bei CU hingegen zieht das Einstellen des Tabakkonsums ein höheres Erkrankungsrisiko nach sich und scheint sich negativ auf den weiteren Verlauf auszuwirken [DGE, 2009]. Stress kann Einfluss auf den Ionenfluss, die Motilität und Permeabilität des Darms sowie auf die Immunfunktion haben [BERNSTEIN, 2010]. Daher wird auch die Auswirkung von psychosozialen Faktoren auf Krankheitsentstehung und –verlauf untersucht. Chronische Belastungen bergen ein erhöhtes Risiko für Rezidive bei CED-Patienten [DCCV e.V., 2006], ein

gesicherter Zusammenhang zwischen Stress und der Krankheitsentstehung selbst existiert aber nicht [DGE, 2009].

Besonders wichtig ist die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Ernährung und der Entwicklung von CED. Allerdings sind retrospektive Studien, die das Ernährungsverhalten von Personen in den Jahren vor ihrer CED-Diagnose erfragen, nicht unproblematisch. Zum einen müssen die Betroffenen ein gutes Erinnerungsvermögen besitzen, zum anderen ist unklar, inwieweit das Ernährungsverhalten schon durch etwaige Symptome vor der Diagnose beeinflusst und geändert wurde [MACONI et al., 2010].

Diskutiert werden als beteiligte Auslöser von CED ein hoher Zucker- und Weißmehlkonsum sowie eine geringe Ballaststoffzufuhr [KASPER und BURGHARDT, 2009; RABAST, 2011]. Weiters könnten Pasta, Margarine, Butter, rotes Fleisch und Süßigkeiten das Risiko für CED erhöhen [MACONI et al., 2010]. Auch eine erhöhte Aufnahme von Fett und Vitamin E wird als Risikofaktor für CED in Erwägung gezogen. Vitamin C hingegen könnte mit einem gesenkten Risiko für CU assoziiert sein [SAKAMOTO et al., 2005].

Zusammengefasst gibt es jedoch bisher noch keine eindeutigen wissenschaftlichen Belege für spezifische Zusammenhänge zwischen Ernährung und der Entstehung von CED. Dies gilt insbesonders für CU, bei der deutlich weniger Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen Kranktausbruch und bestimmten Nahrungsmitteln existieren als für MC [DCCV e.V. 2006].

### ***3.1.6. Ernährungsdefizite bei CED***

MC und CU führen oftmals zu einer mangelhaften Energiezufuhr und einer Unterversorgung mit essentiellen Nährstoffen. Einer der Gründe dafür ist die unzureichende Nahrungsaufnahme aufgrund von fehlendem Appetit, Übelkeit oder Angst vor postprandialen Beschwerden. Aber auch ein gesteigerter Bedarf

sowie erhöhte Verluste von Nährstoffen können zu einer negativen Energie- und Nährstoffbilanz führen. Weiters kann es infolge von Darmresektionen oder akuten Entzündungszuständen zu Malabsorption kommen und auch die Einnahme von Medikamenten kann gastrointestinale Nebenwirkungen und verminderte Resorptionsraten nach sich ziehen [KASPER und BURGHARDT, 2009].

Die folgenden zwei Tabellen geben einen Überblick über die häufigsten Auswirkungen von CED auf den Ernährungszustand der Patienten.

**Tab. 2:** Ernährungsdefizite bei Morbus Crohn (fettgedruckt = besonders häufig) [DCCV e.V., 2006]

<b>Gewichtsverlust</b>	<b>65-75%</b>
Niedriger Albuminspiegel	25-80%
<b>Eiweißverlust über den Magen-Darm-Trakt</b>	<b>65-80%</b>
<b>Negative Stickstoffbilanz (Eiweißmangel)</b>	<b>55-75%</b>
<b>Anämien (Blutarmut)</b>	<b>60-80%</b>
Eisenmangel	35-50%
<b>Folsäuremangel</b>	<b>50-65%</b>
Vitamin-B12-Mangel	35-45-%
Calciummangel	10-20%
Magnesiummangel	14-35%
Kaliummangel	5-20%
<b>Zinkmangel</b>	<b>40-55%</b>
Vitamin-C-Mangel	10-30%
<b>Vitamin-D-Mangel</b>	<b>60-80%</b>
Vitamin-K-Mangel	10-25%

**Tab. 3:** Ernährungsdefizite bei Colitis ulcerosa (fettgedruckt = besonders häufig) [DCCV e.V., 2006]

Gewichtsverlust	20-60%
Niedriger Albuminspiegel	25-50%
<b>Anämien (Blutarmut)</b>	<b>60%</b>

<b>Eisenmangel</b>	<b>80%</b>
Folsäuremangel	30-40%
Vitamin-B12-Mangel	5%
<b>Vitamin-D-Mangel</b>	<b>35%</b>

Bei Kindern und Jugendlichen kann es infolge der Unterversorgung mit Nährstoffen zu eingeschränktem Längenwachstum sowie einem verspäteten Eintritt in die Pubertät kommen. Oft ist bei Patienten auch eine verringerte Knochendichte und somit ein erhöhtes Risiko für Frakturen zu beobachten [DCCV e.V., 2006].

Ein unzureichender Ernährungsstatus von CED-Betroffenen hat nicht nur großen Einfluss auf deren Lebensqualität, sondern auch auf den weiteren Verlauf der Krankheit [KASPER und BURGHARDT, 2009].

### **3.1.7. Ernährung bei CED**

Durch den unterschiedlichen und unvorhersehbaren Krankheitsverlauf bei jedem Patienten können keine allgemein gültigen Ernährungsempfehlungen ausgesprochen werden. In erster Linie ist es wichtig, Mangelzustände zu verhindern und für eine ausreichende Energie- und Nährstoffzufuhr zu sorgen [DGE, 2009].

Da in der akuten Krankheitsphase die orale Nahrungsaufnahme oft nur begrenzt möglich ist, erfolgt die Ernährung stattdessen enteral oder parenteral, wobei erstere Variante zu bevorzugen ist. Auch Formuladiäten werden eingesetzt, um den erhöhten Energiebedarf zu decken. Spezifische Nährstoffmängel können durch Supplamente ausgeglichen werden. Bei Remission kann schrittweise zu einer leichten Vollkost übergegangen werden [DGE, 2009].

Da Personen mit CED häufiger angeben, an Lebensmittelunverträglichkeiten zu leiden als Gesunde, ist es empfehlenswert, individuell auszutesten, welche Nahrungsmittel verträglich sind [RABAST, 2011].

Bei Vorliegen von Laktoseintoleranz, Steatorrhoe, Stenosen oder Darmresektion kann eine spezielle Kost erforderlich sein, um Beschwerden und Komplikationen zu verhindern [DGE, 2009].

Ob eine ballaststoffreiche und kohlenhydratreduzierte Kost den Krankheitsverlauf von CED positiv beeinflusst, konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Selbiges gilt auch für die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren [KASPER und BURGHARD, 2009; RABAST, 2011].

### **3.1.8. Morbus Crohn (MC)**

#### *3.1.8.1. Epidemiologie*

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung der epidemiologischen Merkmale von MC.

**Tab. 4:** Epidemiologie von Morbus Crohn mod. nach [DCCV e.V., 2006]

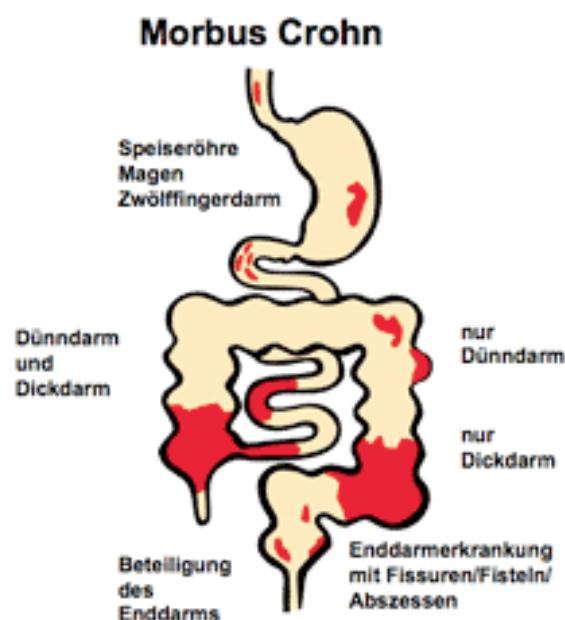
<b>Faktoren</b>	<b>Morbus Crohn</b>
Inzidenz* (n/100 000)	1-6, ansteigende Tendenz
Prävalenz* (n/100 000)	10-100
Hautfarbe	Mehr Weiße
Geschlecht	Frauen > Männer
Alter zu Beginn der Erkrankung	15-25 Jahre
Rauchen	Mehr Raucher

\* Die Zahlen für Inzidenz und Prävalenz sind für Westeuropa gültig

#### *3.1.8.2. Klinisches Bild*

Die Symptome von Morbus Crohn wurden erstmals 1932 von den amerikanischen Ärzten B. Crohn, G. Oppenheimer und L. Ginzburg beschrieben. Es handelt sich hierbei um segmental auftretende Entzündungsschübe im Verdauungssystem. Im Unterschied zu Colitis ulcerosa

betrifft die Entzündung die gesamte Darmwand und ist nicht auf einzelne Darmabschnitte begrenzt. Vielmehr kann der gesamte Intestinaltrakt zwischen Mundhöhle und Darmausgang von entzündlichen Veränderungen betroffen sein, wobei sich gesunde und kranke Abschnitte abwechseln. Besonders häufig sind terminales Ileum, Colon, Sigmoid sowie Rektum befallen, wie in Abbildung 2 ersichtlich ist. Seltener treten Entzündungen des übrigen Dünndarms, des Magens, der Speiseröhre oder der Mundhöhle auf [DCCV e.V., 2006]. Die Bildung von Granulomen im Darmgewebe ist charakteristisch [DGVS, 2008].



**Abb. 2:** Häufig betroffene Abschnitte des GIT bei Morbus Crohn

[[http://www.dccv.de/uploads/pics/kompetenznetz\\_schema\\_crohn\\_01.gif](http://www.dccv.de/uploads/pics/kompetenznetz_schema_crohn_01.gif)]

Leitsymptome von MC sind chronische Diarrhoe, Bauchschmerzen und Gewichtsabnahme. Bei pädiatrischen Patienten zeigen sich diese klassischen Symptome allerdings nur rund bei einem Viertel [DGVS, 2008].

Oft geht die Krankheit zu Beginn mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Übelkeit, schlechtem Allgemeinbefinden und leichter Anämie einher. Häufig kommt es auch zu extraintestinalen Krankheitserscheinungen wie Hautveränderungen, Gelenkproblemen oder Augen- und Lebererkrankungen. Um den Schweregrad der Krankheit einstufen zu können, bedient man sich bei Erwachsenen u.a. des Crohns Disease Activity Index nach Best (CDAI), der das

Vorliegen von Symptomen erfasst. Je höher der Aktivitätsindex, desto aktiver der Krankheitsschub [DCCV e.V., 2006].

Charakteristisch für MC ist der Wechsel zwischen Remissionen (Abklingen der genannten Symptome) und Rediziven (Wiederaufflammen der Krankheit). Als Remission wird ein Abfallen des CDAI auf unter 150 Punkte bezeichnet [DGVS, 2008].

### *3.1.8.3. Komplikationen*

Im weiteren Verlauf der Krankheit können Entzündungen des Gastrointestinaltraks auch auf benachbarte Organe wie z.B. Leber und Harnblase übergreifen und zur Entstehung von Fisteln oder Abszessen führen. Narbenbildung, Stenosen und Ileus können weitere schwere Komplikationen darstellen. Die eingeschränkte Darmfunktion führt in vielen Fällen zur Mangelernährung des Patienten [DCCV, e.V., 2006]. Auch scheint das Erkrankungsrisiko für maligne Darmtumore erhöht zu sein [PEYRIN-BIROULET et al., 2011].

### *3.1.8.4. Therapie*

Da bis dato keine Heilung für MC existiert, wird in erster Linie versucht durch klinische Ernährung und medikamentöse Intervention eine Symptomlinderung zu bewirken und zugleich Komplikationen oder Funktionsverluste des Darms zu verhindern. Die Art der Maßnahmen richtet sich dabei nach Krankheitsaktivität, eventuellen extraintestinalen Begleiterscheinungen, befallenem Darmabschnitt und dem Ernährungsstatus des Patienten [DGVS, 2008].

Entzündungshemmende Medikamente bei MC umfassen Aminosalizylate mit dem Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure, Corticosteroide sowie Immunsuppressiva und Immunmodulatoren. Auch Antibiotika werden fallweise eingesetzt. Bei auftretenden Komplikationen kann es jedoch nötig sein, den betroffenen Darmabschnitt chirurgisch zu entfernen. Dies kann bei Stenosen, Fisteln, Ileus und Blutungen oder bei Nichtansprechen auf die konservative Therapie der Fall

sein. Bis zu 90% der von MC betroffenen Personen müssen sich zumindest einmal in ihrem Leben einer Operation unterziehen [DCCV e.V., 2006].

### **3.1.9. *Colitis ulcerosa (CU)***

#### **3.1.9.1. *Epidemiologie***

Eine Zusammenfassung der epidemiologischen Daten zu CU zeigt Tabelle 5.

**Tab. 5:** Epidemiologie von Colitis ulcerosa mod. nach [DCCV e.V. 2006]

<b>Faktoren</b>	<b>Colitis ulcerosa</b>
Inzidenz* (n/100 000)	2-10, relativ konstant
Prävalenz* (n/100 000)	35-100
Hautfarbe	Mehr Weiße
Geschlecht	Frauen > Männer
Alter zu Beginn der Erkrankung	15-25 Jahre
Rauchen	Weniger Raucher

\* Die Zahlen für Inzidenz und Prävalenz sind für Westeuropa gültig

Andere Schätzungen gehen von einer Inzidenz von 5-25/100 000 Einwohnern in Europa aus. Weiters ist neben der Diagnose im jungen Erwachsenenalter auch ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr zu beobachten [NIGG et al., 2008].

#### **3.1.9.2. *Klinisches Bild***

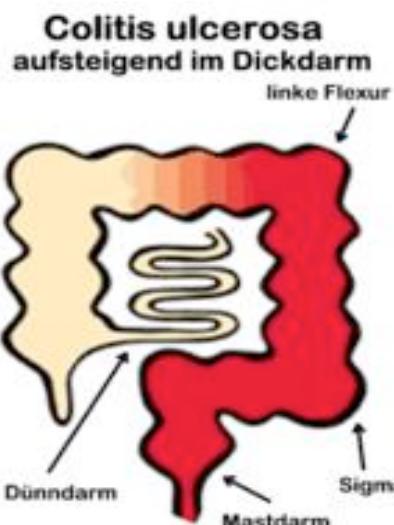
Das Krankheitsbild von Colitis ulcerosa besteht aus ebenfalls schubweise auftretenden Entzündungen, die sich ausgehend vom Rektum auf das Colon ausbreiten. Im Gegensatz zu MC bleibt die Entzündung allerdings auf den Dickdarm begrenzt und betrifft nicht alle Schichten der Darmwand, sondern nur

Mukosa und Submukosa. Erstmals beschrieben wurde die Krankheit 1859 von Wilks und Moxon [BERCHTOLD, 2008].

Je nach Ausbreitungsgebiet der Entzündung unterscheidet man folgende Formen [DCCV e.V., 2006]:

- Pankolitis (Entzündung betrifft den gesamten Dickdarm)
- Proktitis (alleiniger Rektumbefall)
- Proktosigmoiditis (Entzündung von Rektum und Sigmoid)
- Linksseitige Colitis (Entzündung linksseitiger Dickdarmabschnitte)

Die am häufigsten befallenen Abschnitte des Gastrointestinaltrakts sind in Abbildung 3 dargestellt.



**Abb. 3:** Häufig betroffene Abschnitte des GIT bei Colitis ulcerosa  
[[http://www.dccv.de/uploads/pics/kompetenznetz\\_schema\\_colitis\\_01.gif](http://www.dccv.de/uploads/pics/kompetenznetz_schema_colitis_01.gif)]

Von einer sogenannten „Backwash-Ileitis“ spricht man beim seltenen Übergreifen der Entzündung auf das terminale Ileum (Übergang zwischen Dick- und Dünndarm) [DCCV e.V., 2006].

Charakteristisch für die Krankheit sind blutige Durchfälle mit Schleimbeimengung, Stuhldrang, abdominelle Schmerzen, Fieber und Gewichtsverlust. Auch die CU kann mit extraintestinalen Manifestationen wie Haut- und Augenentzündungen oder Gelenkbeschwerden einhergehen [NIGG et al., 2008].

#### *3.1.9.3. Komplikationen*

Zu möglichen Folgen der CU zählen gastrointestinale Blutverluste, Anämie und Mangelernährung. Eine lebensbedrohliche Komplikation infolge einer fulminant verlaufenden Colitis stellt das toxische Megacolon dar. Darunter versteht man eine Aufweitung des Dickdarms, die eine sofortige medizinische Intervention erfordert [NIGG et al., 2008].

Weiters besitzen CU-Patienten ein erhöhtes Risiko an Colonkarzinomen zu erkranken. Dies ist von der Dauer, Ausbreitung und Schwere der Erkrankung, sowie vom Alter des Patienten bei der Diagnosestellung abhängig [BERCHTOLD, 2008]. Regelmäßige Kontrollkoloskopien werden daher empfohlen [DCCV e.V., 2006].

#### *3.1.9.4. Therapie*

Da auch für die CU bisher noch keine Heilungsmöglichkeit besteht, steht das Lindern der Beschwerden mittels entzündungshemmender Medikamente im Vordergrund. In speziellen Fällen kann das Entfernen von Teilen oder des gesamten Dickdarms nötig sein. Diese Indikation besteht bei akuten Notfällen (Megacolon, nicht stillbare Blutungen, Darmdurchbruch) oder bei Unwirksamkeit der konservativen Therapie und starken Nebenwirkungen. Auch beim Auftreten von Polypen oder anderen Gewebsveränderungen im Darm kann eine Operation aus krebsprophylaktischen Gründen durchgeführt werden. In diesen Fällen ist ein operativ hergestellter Pouch nötig. Darunter versteht man ein aus Dünndarmschlingen gebildetes Reservoir, das die Funktion des Mastdarms ersetzen und die Kontinenz gewährleisten soll. Enterale und parenterale

Ernährung kann im akuten Krankheitsschub zum Einsatz kommen [DCCV e.V., 2006].

### **3.2. Reizdarmsyndrom (RDS)**

#### ***3.2.1. Definition***

Das Reizdarmsyndrom ist eine chronische funktionelle Magen-Darmerkrankung, die mit einem komplexen Beschwerdebild einhergeht. Charakteristisch ist dabei das Fehlen von pathologischen Veränderungen und morphologischen oder histologischen Auffälligkeiten. Eine einheitliche Definition für das Syndrom existiert nicht [GRUNDMANN und YOON, 2010]. Es zählt jedoch zu den häufigsten gastroenterologischen Krankheitserscheinungen [BISCHOFF, 2009], verursacht hohe Kosten und belastet die Lebensqualität der Patienten [LAYER et al., 2011].

#### ***3.2.2. Diagnostik***

Zur Diagnosestellung wurden in den 1970er Jahren erstmals die sogenannten Manning-Kriterien entworfen, eine Auflistung von für das RDS charakteristischen Symptomen [GRUNDMANN und YOON, 2010].

Weiters haben sich als Diagnosekriterien die Kruis-Kriterien, sowie die Rom-I- und in weiterer Folge die überarbeiteten Rom-II- und Rom-III-Kriterien etabliert. Den gegenwärtigen Wissensstand zum Thema RDS fasst die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) zusammen. Diese besagt, dass bei Erfüllung folgender drei Voraussetzungen ein RDS vorliegt [LAYER et al., 2011]:

1. Beschwerden (abdominelle Schmerzen, Blähungen) bestehen chronisch, d.h. länger als 3 Monate, und werden von Patient und Arzt mit dem Darm assoziiert. Weiters gehen sie meist mit Stuhlgangsveränderungen einher.

2. Die Intensität der Beschwerden stellt eine Beeinträchtigung der Lebensqualität dar und sie sind der Grund dafür, warum der Patient Hilfe sucht und/oder sich um seine Gesundheit sorgt.
3. Es dürfen keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Anzeichen vorliegen, die für das Auftreten dieser Symptome verantwortlich sein könnten.

Aufgrund des komplexen Beschwerdebilds des RDS sind eine gründliche Anamnese und das Ausschließen von organischen Ursachen von großer Bedeutung. Differentialdiagnosen, die in Betracht gezogen werden sollten, sind vom vorliegenden Beschwerdebild abhängig. Neben CED, Zöliakie, Parasiten, Nahrungsmittelallergien und bakteriellen Darminfektionen müssen u.a. auch kolorektale Karzinome, Ovarialtumore, Endometriose, Hypothyreose oder das Vorliegen einer HIV-Infektion, Medikamentenunverträglichkeit und Kohlenhydratmalabsorption ausgeschlossen werden [AYER et al., 2011].

### ***3.2.3. Epidemiologie***

Das RDS betrifft in westlichen Industrienationen laut DGE zwischen 15 und 40% der Bevölkerung [DGE, 2008], andere Schätzungen gehen von einer allgemeinen Prävalenz von 3-25% [MCFARLAND und DUBLIN, 2008], bzw. einer weltweiten Prävalenz von 11% aus [WGO, 2009],

Genaue Daten zu Inzidenz und Prävalenz sind schwer zu definieren, da die Abgrenzung des RDS von anderen chronischen gastrointestinalen Erkrankungen oft schwierig ist [GRUNDMANN und YOON, 2010]. Weiters ist die Prävalenz davon abhängig, welche der oben erwähnten Kriterien zur Diagnose angewandt werden und ob die Patienten einen Arzt aufsuchen. 33-90% der von RDS betroffenen Personen suchen nämlich keinen Arzt auf [AYER et al., 2011].

In den letzten 20 Jahren dürfte die Prävalenz aber stark gestiegen sein. Was die Geschlechterverteilung betrifft, so scheinen Frauen doppelt so häufig zu erkranken [GRUNDMANN und YOON, 2010]. Auftreten kann das RDS

grundsätzlich in jeder Alterskategorie [LAYER et al., 2011], meist zeigen sich charakteristische Symptome aber zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt [WGO, 2009]. Das RDS kann aber auch schon in der Kindheit auftreten [HOVEYADA et al., 2009].

### **3.2.4. Klinisches Bild**

Das RDS wird von vielfältigen Symptomen begleitet. Im Mittelpunkt stehen dabei abdominelle Schmerzen, Diarrhö oder Obstipation, die auch im Wechsel auftreten können. Aber auch Meteorismus, Flatulenz und Schleim im Stuhl treten bei den Patienten auf. Je nach Ausprägung der Symptome unterscheidet man verschiedene Arten des RDS [DGE, 2008]:

- Diarrhö-Typ
- Obstipations-Typ
- Diarrhö-Obstipations-Typ im Wechsel (alternierender Typ)
- Schmerz-Typ

Auch eine postinfektiöse Form des RDS existiert [BISCHOFF, 2009].

Für das RDS untypisch sind hingegen Symptome wie schwerer Durchfall, Blut im Stuhl, Fieber, Zyklusstörungen bei Frauen, Leistungsschwäche und ungewollter Gewichtsverlust. Beim Auftreten solcher Warnsignale sollte unbedingt eine ärztliche Abklärung erfolgen [LAYER et al., 2011].

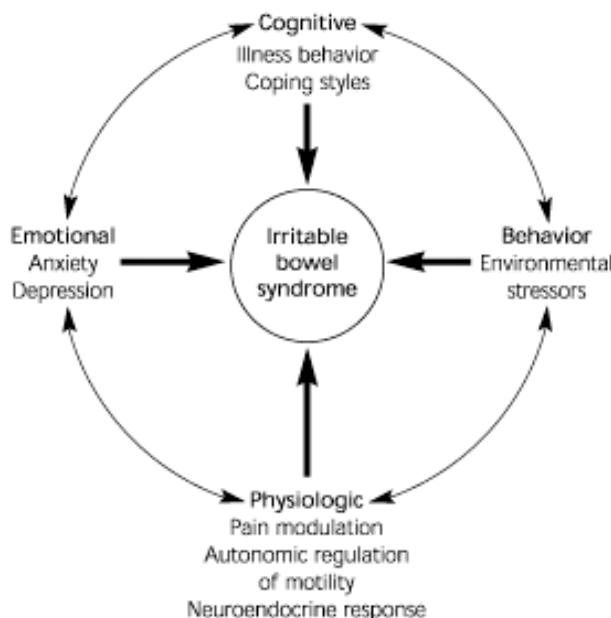
Das meist chronisch verlaufende RDS geht weder mit einem erhöhten Risiko für andere organisch bedingte Krankheiten, noch mit einer gesteigerten Mortalität einher. Es besteht jedoch ein enger Zusammenhang zwischen Reizdarmsymptomatik und Psyche. Personen mit depressiven Verstimmungen oder Angst- und Panikstörungen besitzen eine größere Wahrscheinlichkeit am RDS zu leiden. Umgekehrt haben psychische Erkrankungen und Stress wiederum einen großen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und können zu einer Verschlimmerung der Symptomatik führen. Dieser Aspekt

sollte bei der therapeutischen Behandlung des RDS unbedingt berücksichtigt werden [LAYER et al., 2011].

### 3.2.5. Ätiologie

Der Auslöser des RDS ist noch nicht eindeutig identifiziert. Ähnlich wie bei den CED geht man von einem komplexen Zusammenspiel mehrerer Faktoren aus [DGE, 2008].

Diskutiert werden als das RDS potentiell begünstigende Faktoren eine genetische Prädisposition, immunologische Überreaktionen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Lebensstil, psychische Ursachen, eine Hypersensibilität der Darmnerven oder Störungen des Serotoninspiegels [DGE, 2008]. Mögliche Auslöser des RDS sind in Abbildung 4 dargestellt.



**Abb. 4:** Das RDS beeinflussende Faktoren

[<http://www.aafp.org/afp/2002/1115/afp20021115p1867-f1.gif>]

RDS-Patienten zeigen im Vergleich zu gesunden Personen Störungen der Darmmotilität und Schleimhautpermeabilität, veränderte Colontransitzeiten,

erhöhte viszerale Sensibilität und eine in Quantität und Qualität abweichende Darmflora [LAYER et al., 2011].

Die Erkrankung kann aber auch infolge von gastrointestinalen bakteriellen Infektionen auftreten. Diesem sogenannten postinfektiöse-Reizdarmsyndrom (PI-RDS) liegen ebenfalls bisher unbekannte Ursachen zugrunde. In Betracht kommt eine durch die pathogenen Keime ausgelöste Überreaktion des Immunsystems [BISCHOFF, 2009]. Wie ein Beispiel von 2002 aus Katalonien zeigt, waren von 9000 ortsansässigen Personen 1200 von einer Salmonellen-Infektion betroffen. Ein Jahr später stieg in dem Ort die Prävalenz des RDS um mehr als das zehnfache an [MEARIN et al. 2005 zit. n. BISCHOFF, 2009].

### ***3.2.6. Therapie***

Wesentlich ist es, Patienten mit RDS ausführlich zu informieren und zu beraten. Da es sich um keine ernsthafte organische Erkrankung handelt, sollten zuerst Modifikationen des Lebensstils in Betracht gezogen werden. Dazu zählen Maßnahmen wie Stressmanagement, regelmäßige Bewegung oder eine Änderung des Ernährungsverhaltens [GRUNDMANN und YOON, 2010].

Häufig lösen nämlich bestimmte Lebensmittel wie Milch, Kaffee, Obst oder Alkohol die Symptome aus oder verstärken diese. Ein Weglassen solcher Auslöser kann zu einer Besserung der Beschwerden führen. Manchmal sind auch das Vermeiden fruktose- und sorbitreicher Nahrungsmittel sowie eine erhöhte Ballaststoffzufuhr zielführend [KASPER und BURGHARDT, 2009]. Es empfiehlt sich die Führung eines Beschwerdetagebuchs, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Auslösern und Symptomen nachvollziehen zu können [DGE, 2008].

Falls die Symptomatik stärker ausgeprägt ist, kann eine medikamentöse Behandlung sinnvoll sein. Auch für eine positive Wirkung von Probiotika bei RDS gibt es Belege. Die genauen Therapieempfehlungen sind in der aktuellen

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität nachzulesen [AYER et al., 2011].

Beim gleichzeitigen Vorliegen von depressiven Erkrankungen oder Angstzuständen führen Antidepressiva (Trizyklische Antidepressiva oder Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) ebenfalls zu einer Linderung der gastrointestinalen Beschwerden [AYER et al., 2011].

## 4. Probiotika

### 4.1. Definition

Schon 1907 assoziierte der russische Wissenschaftler Elie Metchnikoff die Aufnahme von Milchsäurebakterien über fermentierte Milchprodukte mit einem positiven Gesundheitseffekt. Mit seiner These trug er zur weiteren Erforschung potentiell gesundheitsfördernder Mikroorganismen und deren gezieltem Einsatz in Lebensmitteln bei. 1953 wurde von dem Ernährungsforscher Werner Kollath erstmals der Begriff Probiotika verwendet. Dieser stammt aus dem Griechischen und bedeutet soviel wie „für das Leben“ [OGUEKE et al., 2010].

Laut heutiger Definition handelt es sich bei Probiotika um lebende Mikroorganismen, die nicht pathogen sind und eine gesundheitserhaltende oder therapeutische Wirkung entfalten, wenn sie in ausreichender Menge aufgenommen werden. Werden Probiotika in Kombination mit Präbiotika verabreicht, spricht man von sogenannten Synbiotika [BISCHOFF, 2009].

Um als Probiotikum eingesetzt werden zu dürfen, müssen einige Anwendungskriterien erfüllt werden: Zum einen müssen die Mikroorganismen für Menschen und Tiere ungefährlich sein. Weiters sollten sie zur industriellen Großproduktion geeignet sein und während der Lagerung und im menschlichen Verdauungstrakt stabil und lebensfähig bleiben. Wichtig ist außerdem die Entfaltung einer nutzbringenden Wirkung auf den Organismus [OGUEKE et al., 2010].

### 4.2. Verwendung von Probiotika

Die größte Bedeutung als Probiotika besitzen Milchsäurebakterien. Dazu zählen die Gattungen *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Carnobacterium* als auch *Enterococcus*. Weitere dazugehörige Gattungen umfassen *Streptococcus*, *Vagococcus*, *Tetragenococcus*, *Oenococcus* und *Weissella*. Eine ähnlich wichtige Rolle spielen die den Milchsäurebakterien

ähnlichen Bifidobakterien sowie Enterobakterien mit der Gattung Escherichia coli. Aber auch der Hefestamm *Saccharomyces boulardii* scheint probiotische Fähigkeiten zu besitzen [BISCHOFF, 2009].

Probiotika sind einerseits in Form von funktionellen Lebensmitteln wie z.B. mit probiotischen Bakterien angereicherten Milchprodukten, Getreideerzeugnissen oder Frucht- und Gemüsesäften erhältlich, andererseits als Supplamente verabrechbar [SOCCOL et al., 2010].

Aus therapeutischer Sicht können entweder einfache Probiotika, die nur aus einem einzigen Bakterienstamm bestehen, oder mehrstämmige Probiotika verwendet werden. Sogenannte Multi-Spezies-Probiotika enthalten mehrere Stämme verschiedener Bakterienarten bzw. -gattungen. Diese dürften aufgrund synergistischer Wirkungen der verschiedenen Arten einen besseren therapeutischen Effekt erzielen als einfache Probiotika [BISCHOFF, 2009].

### **4.3. Therapeutischer Effekt von Probiotika**

Der gesundheitsfördernde Nutzen von Probiotika ist stammspezifisch und noch nicht vollständig geklärt. Einige Mechanismen hinsichtlich mikrobieller und immunologischer Wirkung sind jedoch bekannt [BOYLE et al., 2006].

#### **4.3.1. Veränderung der intestinalen Mikrobiota**

Probiotika können durch kompetitive Verdrängung pathogene Bakterien oder deren Toxine am Anhaften an Epithelzellen des Verdauungstrakts hindern. Sogar bereits adhärente Pathogene können durch manche probiotische Mikroorganismen wieder von den intestinalen Epithelzellen gelöst werden [VANDERPOOL et al., 2008]. Manche Toxine werden auch durch Probiotika gebunden und inaktiviert [BISCHOFF, 2009].

Weiters sind Probiotika zur Produktion antimikrobieller Substanzen in der Lage. Mittels Essig-, Milch- oder Propionsäure senken sie den intestinalen pH-Wert und hindern dadurch Krankheitserreger am Wachstum [VANDERPOOL et al., 2008]. Andere Schutzmechanismen sind die Bildung von antimikrobiell wirken-

den Bakteriozinen und die Induktion der Defensinexpression [NG et al., 2009]. Bei Defensinen handelt es sich um Peptide mit antimikrobieller Wirkung, die in den Paneth-Zellen und intestinalen Epithelzellen des Dünndarms gebildet werden. Personen, die an CED erkranken, weisen oftmals eine reduzierte Produktion von Defensinen auf. Weitere von Probiotika produzierte Hemmstoffe sind Antibiotika, Mikrozine und dekonjugierte Gallensäuren [BISCHOFF, 2009].

#### ***4.3.2. Beeinflussung der Barrierefunktion***

Darmepithelzellen müssen einerseits für Nährstoffe und andere Makromoleküle selektiv durchlässig sein, andererseits wirksamen Schutz vor dem Eindringen von pathogenen Mikroorganismen und anderen schädlichen Agenzien bieten. Die gute Durchblutung der Intestinalschleimhaut, rasche Zellerneuerungsraten, eine durchgehende Mucinschicht und die Produktion von regulatorischen Peptiden, die für Reparaturmechanismen verantwortlich sind, stellen wichtige Maßnahmen zur Erhaltung einer intakten Intestinalbarriere dar. Sogenannte Tight Junctions verbinden und stabilisieren die Epithelzellen und regulieren als Membranproteine den zellulären Stofftransport [LAUKOETTER et al., 2008]. Eine Schädigung dieser physiologischen Sperre wird mit dem Auftreten von CED, Zöliakie oder gastrointestinalen Infektionen in Zusammenhang gebracht. Bei MC und CU führt der Funktionsverlust der Epithelschicht zu Diarröh und intensiverem Antigenkontakt sowie daraus resultierenden überschießenden Immunreaktionen. Außerdem beobachtete man eine verminderte Expression von Tight-junction-Proteinen und erhöhte Apoptoseraten in betroffenen Personen [MENNINGEN und BRUEWER, 2009].

Der stabilisierende Einfluss von Probiotika auf die intestinale Barriere wird durch eine protektive Wirkung auf die Mucinschicht der Schleimhaut, die sinkende Produktion entzündungsfördernder Cytokine und eine Hemmung der Apoptose sichtbar. Auch auf die Expression von Tight-junction-Proteinen können Probiotika vorteilhaft einwirken [MENNINGEN und BRUEWER, 2009].

#### **4.3.3. Regulierung des Immunsystems**

Letztendlich sind auch einige immunmodulatorische Eigenschaften von Probiotika bekannt. Sie besitzen die Fähigkeit, das Immunsystem zu stimulieren oder auch immunsuppressive Reaktionen hervorrufen zu können. Das geschieht durch Beeinflussung von antigenpräsentierenden dendritischen Zellen, Monozyten und Makrophagen, da dadurch die Produktion antiinflammatorischer oder proinflammatorischer Cytokine sowie die Aktivität von T- und B-Lymphozyten oder Natürlichen Killerzellen verändert werden kann [VANDERPOOL et al., 2008].

#### **4.4. Therapeutischer Einsatz**

Probiotika können ihre positive Auswirkung auf Organfunktionen in gesunden sowie kranken Personen entfalten, wobei deren günstiger Einfluss auf Krankheiten unterschiedlich gut erforscht und belegt ist. Als gesichert gilt ein therapeutischer Effekt von Probiotika bei infektiösen Durchfallerkrankungen und antibiotika-assozierter Diarröh [AURELI et al. 2011]. Ein positiver Nutzen wurde auch bei nekrotisierender Enterokolitis, Laktoseintoleranz, entzündlichen Darmerkrankungen und Reizdarm beobachtet. Bei den letzten beiden Krankheitsbildern zeigen sich jedoch inkonsistente Studienergebnisse. Weiters existieren Hinweise darauf, dass sich Probiotika günstig auf den Verlauf von urogenitalen Infekten, Allergien und Atemwegserkrankungen auswirken und eine präventive Rolle bei der Entstehung von Dickdarmkrebs spielen könnten [BISCHOFF, 2009]. Auch über blutdrucksenkende und cholesterinsenkende Eigenschaften von Probiotika wurde berichtet [OGUEKE et al. 2010].

#### **4.5. Risiken der Probiotika-Therapie**

Der weltweit gestiegene Probiotikakonsum unter Gesunden sowie Kranken wirft die Frage auf, welche Risiken mit dem Gebrauch verbunden sein könnten [BOYLE et al., 2006]. Ein Großteil der eingesetzten Probiotika ist aufgrund ihrer langen Verwendung in Lebensmitteln als ungefährlich und sicher einzuschätzen

[WHELAN und MYERS, 2010]. Für Frühgeborene sowie Patienten mit bestehenden Vorerkrankungen, Immunschwäche oder einem zentralvenösen Katheter kann die Zufuhr mancher Probiotika-Supplemente jedoch gesundheitsgefährdende Auswirkungen haben. Der Eintritt von Bakterien oder Pilzen in den Blutkreislauf (Bakterämie bzw. Fungämie) kann bei geschwächter Abwehr eine tödlich verlaufende Sepsis hervorrufen. Bedenken existieren ebenso hinsichtlich einer eventuellen Übertragung von antibiotikaresistenten Eigenschaften probiotischer Bakterien auf pathogene Spezies [BOYLE et al., 2006].

Unklarheit besteht auch noch bezüglich der optimalen Zufuhrmenge, die vom jeweiligen Bakterienstamm und dem gewünschten therapeutischen Effekt abzuhängen scheint [AURELI et al., 2011]. Zudem gibt es zwischen den einzelnen Probiotikastämmen einer Spezies große Unterschiede bezüglich ihrer Wirkung. Abhängig von Alter und Gesundheitszustand der Konsumenten sowie von der Durchführung von in-vitro- oder in-vivo-Analysen, kann das therapeutische Potential eines Probiotikums variieren. Die Pauschalisierung gesundheitsfördernder Effekte einzelner Stämme ist daher zu vermeiden. Vielmehr sind die eingehende Erforschung der Wirkmechanismen einzelner Probiotika und die sorgfältige individuelle Abwägung von Risiko und Nutzen bei Patientenanwendung notwendig [BOYLE et al., 2006].

## 5. Methodik

Die Basis dieser Arbeit bildet eine systematische Literatursuche zu CED und RDS, die mittels PubMed (U.S. National Library of Medicine) im Juli 2011 durchgeführt wurde.

### 5.1. Literaturrecherche CED und RDS

Die folgenden Kapitel zeigen den Aufbau der Suchanfrage, die erzielten Resultate sowie die Ein- und Ausschlusskriterien nach denen die wissenschaftlichen Arbeiten ausgewählt wurden. Diese dienen als Grundlage für die vorliegende Arbeit und Fragestellung.

#### 5.1.1. Suchanfrage und Auswahlkriterien

Für jedes Themengebiet wurde eine separate Suchanfrage erstellt. Diese beinhaltet zwei Schlagwortkategorien, die Suchbegriffe in unterschiedlicher Schreibweise sowie „MeSh-Terms“ inkludieren und mit ‚OR‘ verknüpft wurden. Die Ergebnisse der Recherche wurden anschließend mittels Ein- und Ausschlusskriterien auf Relevanz geprüft.

##### 5.1.1.1. Suchanfrage und Auswahlkriterien CED

Schlagwortkategorien:

#1 Probiotika

#2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Die Kategorien #1 und #2 wurden im Anschluss mit ‚AND‘ verknüpft, sodass man Suchanfrage #3 erhielt.

#1	OR	„Probiotics“[MeSH Terms],
		probiotic*[Title/Abstract]

#2	OR	"Inflammatory Bowel Diseases"[MeSH Terms]
		"Crohn Disease"[MeSH Terms]
		"Colitis"[MeSH Terms]
		ibd[Title/Abstract]
		inflammatory bowel disease[Title/Abstract]
		ulcerative colitis[Title/Abstract]
		crohn*[Title/Abstract]

#3	#1 AND #2
----	-----------

Das Resultat, das sich aus der Suchanfrage #3 ergab, wurde danach jeweils mit Limits versehen, um einerseits ausschließlich Metaanalysen und randomisierte kontrollierte Studien und andererseits nur systematische Reviews zu erhalten.

#4	#3 limitiert durch: ➤ Published 01/01/2008 – 09/07/2011 ➤ Type of Article: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial ➤ Species: Human ➤ Languages: English, German
----	---

#5	#3 limitiert durch: ➤ Published 01/01/2008 – 09/07/2011 ➤ Type of Article: Systematic Reviews ➤ Species: Human ➤ Languages: English, German
----	---

#6	#4 OR #5
----	----------

Es ergaben sich 23 Resultate aus Suchanfrage #4 sowie 23 Ergebnisse aus Anfrage #5. Um eventuell doppelt vorhandene Ergebnisse aussortieren zu können, wurden die Anfragen #4 und #5 mit 'OR' verknüpft und 38 Artikel erhalten.

**Tab. 6:** Pubmedsuchbegriffe für CED vom 09.07.2011

Suche	Suchanfrage	Ergebnisse
#1	Search ("Probiotics"[MeSH Terms] OR probiotic*[Title/Abstract])	8127
#2	Search ("Inflammatory Bowel Diseases"[MeSH Terms] OR "Crohn Disease"[MeSH Terms] OR "Colitis"[MeSH Terms] OR ibd[Title/Abstract] OR inflammatory bowel disease[Title/Abstract] OR ulcerative colitis[Title/Abstract] OR crohn*[Title/Abstract])	72610
#3	Search (#1) AND (#2)	920
#4	Search (#3) Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trials, English, German, Publication Date from 2008/01/01 to 2011/07/09	23
#5	Search #3 Limits: Humans, Systematic Reviews, English, German, Publication Date from 2008/01/01 to 2011/07/09	23
#6	Search (#4) OR (#5)	38

Zusätzlich wurden bei der stichprobenartigen händischen Durchsicht von Suchanfrage #3 noch zwei Ergebnisse gefunden, die ebenfalls den Suchkriterien entsprachen und nicht von der Suchanfrage erfasst wurden. In Summe ergab die Literatursuche für den Zeitraum 1.1.2008 bis 9.7.2011 40 Ergebnisse.

Um die für die Arbeit relevanten Volltexte zu selektieren, wurden die Titel und Abstracts auf folgende Kriterien geprüft:

**Tab. 7:** Selektionskriterien für wissenschaftliche Arbeiten über CED

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
➤ Systematische Übersichtsarbeiten sowie randomisierte kontrollierte Studien mit dem Schwerpunkt Probiotika und deren Wirkung auf CED	➤ Arbeiten, die nicht dem Studiendesign entsprechen ➤ Arbeiten ausschließlich über Präbiotika oder Synbiotika ➤ Arbeiten über Probiotika mit einem anderen Schwerpunkt als CED ➤ Arbeiten über Probiotika zur Krankheitsprävention

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Arbeiten über die Wirkung von Probiotika auf gesunde Personen</li> <li>➤ Arbeiten über die Wirkung von Probiotika auf Pouchitis</li> </ul>
--	---

Folgende mittels Literaturrecherche gefundene Artikel wurden aufgrund der vorher genannten Prüfkriterien ausgeschlossen und werden nicht im Zuge dieser Arbeit diskutiert:

**Tab. 8:** Ausschlussgründe für gefundene wissenschaftliche Arbeiten zu CED

Autor, Jahr	Titel	Ausschlussgrund
Proni et al., 2008	Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells	Pouchitis
Pillai und Nelson, 2008	Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults	Themenschwerpunkt*
Chande et al., 2008	Interventions for treating collagenous colitis	Themenschwerpunkt
Vleggaar et al., 2008	Probiotics in primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled crossover pilot study	Themenschwerpunkt
Sokol et al., 2008	Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients	Themenschwerpunkt
Wong und Bressler, 2008	Mild to moderate Crohn's disease: an evidence-based treatment algorithm	Themenschwerpunkt
Chande et al., 2009	Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Disorders Review Group systematic review of randomized trials	Themenschwerpunkt
Minocha, 2009	Probiotics for preventive health	Prävention
Packey und Sartor, 2009	Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases	Themenschwerpunkt
Menningen und Bruewer, 2009	Effect of probiotics on intestinal barrier function	Themenschwerpunkt
Pastorelli et al., 2009	Emerging drugs for the treatment of ulcerative colitis	Themenschwerpunkt

Wehkamp et al., 2009	Defensin-immunology in inflammatory bowel disease	Themenschwerpunkt
Sans, 2009	Probiotics for inflammatory bowel disease: a critical appraisal	Design
Baldassarre et al., 2010	Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone	Themenschwerpunkt
Doherty et al., 2010	Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease	Themenschwerpunkt
McFarland, 2010	Systematic review and meta-analysis of <i>Saccharomyces boulardii</i> in adult patients	Themenschwerpunkt
Holubar et al., 2010	Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis	Pouchitis
Guandalini, 2010	Update on the role of probiotics in the therapy of pediatric inflammatory bowel disease	Design
Quigley, 2010	Probiotics in gastrointestinal disorders	Themenschwerpunkt
Joeres-Nguyen-Xuan et al., 2010	Survival of the probiotic <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (EcN) in the gastrointestinal tract given in combination with oral mesalamine to healthy volunteers	Gesunde Personen
Turcotte und huynh, 2011	Treatment with the probiotic VSL#3 as an adjunctive therapy in relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis significantly reduces ulcerative colitis disease activity	Design
Cain und Karpa, 2011	Clinical utility of probiotics in inflammatory bowel disease	Design
Ng et al., 2011	Review article: the role of non-biological drugs in refractory inflammatory bowel disease	Themenschwerpunkt

(\*Schließt Arbeiten aus, die zu allgemein gehalten sind oder sich mit einem anderen thematischen Schwerpunkt als Probiotika und CED befassen, z.B. andere gastrointestinale Krankheiten, alternative Therapieformen, Mikrobiota, Immunsystem)

Nach diesem Auswahlprozess blieben 16 relevante Artikel übrig. Die Volltexte wurden mittels PubMed recherchiert. Für 9 Arbeiten wurde kein online frei zugänglicher Volltext gefunden und versucht, Zugriff auf anderem Weg zu erlangen. Zu diesem Zweck wurden die Autoren der jeweiligen wissenschaftlichen Arbeit direkt angeschrieben oder die Fernleihe der Bibliothek in Anspruch genommen. Für 1 Artikel (Sood et al., 2009) konnte jedoch nur der Abstract gefunden und verwendet werden.

### 5.1.1.2. Suchanfrage und Auswahlkriterien RDS

Schlagwortkategorien:

#1 Probiotika

#2 Reizdarmsyndrom

Die Kategorien #1 und #2 wurden im Anschluss mit ‚AND‘ verknüpft, sodass man Suchanfrage #3 erhielt.

#1	OR	„Probiotics“[MeSH Terms],
		probiotic*[Title/Abstract]

#2	OR	"Irritable Bowel Syndrome"[MeSH Terms]
		Ibs[Title/Abstract]
		Irritable bowel[Title/Abstract]

#3	#1 AND #2
----	-----------

Auch hier wurde das Resultat, das sich aus der Suchanfrage #3 ergab, wieder mit Limits versehen, um einerseits ausschließlich Metaanalysen und randomisierte kontrollierte Studien und andererseits nur systematische Reviews zu erhalten.

#4	#3 limitiert durch:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Published 01/01/2008 – 09/07/2011</li> <li>➤ Type of Article: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial</li> <li>➤ Species: Human</li> <li>➤ Languages: English, German</li> </ul>

#5	#3 limitiert durch:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Published 01/01/2008 – 09/07/2011</li> <li>➤ Type of Article: Systematic Reviews</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Species: Human</li> <li>➤ Languages: English, German</li> </ul>
--	--

#6	#4 OR #5
----	----------

Suchanfrage #4 ergab 25 Ergebnisse, Anfrage #5 lieferte 19 Resultate. Um eventuelle Dublikate auszuschließen, wurden die Anfragen #4 und #5 mit 'OR' verknüpft, sodass 36 Artikel erhalten wurden.

**Tab. 9:** Pubmedsuchbegriffe für RDS vom 09.07.2011

Suche	Suchanfrage	Ergebnisse
#1	Search ("Probiotics"[MeSH Terms] OR probiotic*[Title/Abstract])	8127
#2	Search ("Irritable Bowel Syndrome"[MeSH Terms] OR ibs[Title/Abstract] OR irritable bowel[Title/Abstract])	7771
#3	Search (#1) AND (#2)	352
#4	Search (#3) Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trials, English, German, Publication Date from 2008/01/01 to 2011/07/09	25
#5	Search #3 Limits: Humans, Systematic Reviews, English, German, Publication Date from 2008/01/01 to 2011/07/09	19
#6	Search (#4) OR (#5)	36

Zusätzlich wurden bei der stichprobenartigen händischen Durchsicht der Suche #3 noch 6 Ergebnisse gefunden, die den Suchkriterien entsprechen und nicht von der Suchanfrage erfasst wurden. Insgesamt ergab die Literatursuche für den Zeitraum 1.1.2008 bis 9.7.2011 42 Ergebnisse.

Titel und Abstracts der erhaltenen Ergebnisse wurden nun abermals mittels folgender Kriterien auf ihre Relevanz geprüft:

**Tab. 10:** Selektionskriterien für gefundene wissenschaftliche Arbeiten zu RDS

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Systematische Übersichtsarbeiten sowie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Arbeiten, die nicht dem Studiendesign entsprechen</li> </ul>

randomisierte kontrollierte Studien mit dem Schwerpunkt Probiotika und deren Wirkung auf RDS	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Arbeiten ausschließlich über Präbiotika oder Synbiotika</li> <li>➤ Arbeiten über Probiotika mit einem anderen Schwerpunkt als RDS</li> <li>➤ Arbeiten über die Wirkung von Probiotika auf gesunde Personen</li> <li>➤ Arbeiten über Probiotika als Krankheitsprävention</li> </ul>
--	---

Tabelle 11 zeigt die Artikel, die aufgrund der vorher genannten Prüfkriterien ausgeschlossen wurden und nicht näher in dieser Arbeit besprochen werden.

**Tab. 11:** Ausschlussgründe für gefundene wissenschaftliche Arbeiten zu RDS

Autor, Jahr	Titel	Ausschlussgrund
Huertas-Ceballos et al., 2008	Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood	Themenschwerpunkt*
Lombardo, 2008	New insights into Lactobacillus and functional intestinal disorders	Themenschwerpunkt
Arebi et al., 2008	Review article: the psychoneuroimmunology of irritable bowel syndrome – an exploration of interactions between psychological, neurological and immunological observations	Themenschwerpunkt
Andriulli et al., 2008	Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized study	Synbiotika
Silk et al., 2009	Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome	Präbiotika
Huertas-Ceballos et al., 2009	Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood	Themenschwerpunkt
Shen und Nahas, 2009	Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel syndrome	Themenschwerpunkt
Guyonnet et al.,	Fermented milk containing <i>Bifidobacterium lactis</i> DN-	Gesunde Population

2009	173 010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study	
Ford, 2009	Management of irritable bowel syndrome	Themenschwerpunkt
Ghoshal et al., 2010	Bugs and irritable bowel syndrome: The good, the bad and the ugly	Themenschwerpunkt
Williams et al., 2010	Probiotics as therapy in gastroenterology: a study of physician opinions and recommendations	Themenschwerpunkt
McFarland, 2010	Systematic review and meta-analysis of <i>Saccharomyces boulardii</i> in adult patients	Themenschwerpunkt
Grossi et al., 2010	Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care	Synbiotika
Smith et al., 2010	Should military dining facilities offer and promote consumption of probiotic-containing foods?	Themenschwerpunkt
Quigley, 2010	Probiotics in gastrointestinal disorders	Themenschwerpunkt
Francavilla et al., 2010	A randomized controlled trial of <i>Lactobacillus GG</i> in children with functional abdominal pain	Themenschwerpunkt
Enck et al., 2010	Therapy options in irritable bowel syndrome	Themenschwerpunkt
Enck et al., 2011	Probiotic therapy of the irritable bowel syndrome	Design

(\*Schließt Arbeiten aus, die zu allgemein gehalten sind oder sich mit einem anderen thematischen Schwerpunkt als Probiotika und CED befassen, z.B. andere gastrointestinale Krankheiten, alternative Therapieformen, Mikrobiota, Immunsystem)

Daraus ergaben sich 24 für die vorliegende Arbeit relevante Artikel. Die Volltexte wurden mittels Pubmed recherchiert. Für 11 Artikel wurde online kein frei verfügbarer Volltext gefunden und versucht, auf anderem Weg Zugang zu erhalten. Es wurden die Autoren der wissenschaftlichen Arbeiten angeschrieben und die Fernleihe der Bibliothek benutzt. Von den 11 Arbeiten konnte für 5 davon nur der Abstract gefunden und verwendet werden (Choi et al., 2011, Hong et al., 2011, Dolin, 2009, Enck et al., 2009, Enck et al., 2008).

## 5.2. Vergleich von Verfügbarkeit und Studiendesign

In den nachfolgenden Kapiteln werden die durch die vorangegangene Recherche gefundenen online frei zugänglichen und nicht frei zugänglichen

Arbeiten zum Thema CED und RDS hinsichtlich ihres Studiendesigns tabellarisch gegenübergestellt. Dies soll eventuell vorhandene Unterschiede bei der Versuchsdurchführung deutlich machen, um der Frage nachzugehen, ob zwischen frei zugänglichen und nicht frei erhältlichen Arbeiten qualitative Unterschiede bestehen. Zudem dienen die tabellarisch dargestellten Daten in Kapitel 6.2. als Grundlage für die statistische Analyse von RCTs.

### 5.2.1. Studiendesign der Arbeiten CED

**Tab. 12:** Übersicht der online frei zugänglichen CED-Studien

Autor, Jahr	Patienten-zahl	Interventions -dauer	Probiotikum und Dosis/Tag	Kontroll-gruppe	Doppelblinde Durch-führung	Signifi-kant positives Ergebnis
Miele et al., 2009	29	1 Jahr	VSL#3 450-1800 x 10 <sup>9</sup>	Placebo	Ja	+
Tursi et al., 2010	144	8 Wochen	VSL#3 3600 x 10 <sup>9</sup>	Placebo	Ja	+
Matthes et al., 2010	90	8 Wochen	EcN rektal 40ml/20ml/10ml	Placebo	Ja	+/-
Ng et al., 2010	28	8 Wochen	VSL#3 3600 x 10 <sup>9</sup>	Placebo	Ja	+
Hegazy und El-Bedewy, 2010	30	8 Wochen	L. delbruekii, L. fermentum + 2400mg/d Sulfasalazin + Placebo	2400mg/d Sulfasalazin + Placebo	Keine Angabe	+

**Tab. 13:** Übersicht der online nicht frei zugänglichen CED-Studien

Autor, Jahr	Patienten-anzahl	Interventions -dauer	Probiotikum und Dosis	Kontroll-gruppe	Doppelblinde Durch-führung	Signifi-kant positives Ergebnis
Garcia Vilela et al., 2008	34	3 Monate	S. boulardii 4 x 10 <sup>8</sup> Zellen alle 8h	Placebo	Keine Angabe	+

Sood et al., 2009	147	12 Wochen	VSL#3 3,6 x 10 <sup>12</sup> CFU 2x/d	Placebo	Ja	+
Fujimori et al., 2009	120	4 Wochen	B. longum 2 x 10 <sup>9</sup> CFU/d	8g Psyllium/d, B. longum 2 x 10 <sup>9</sup> CFU und 8g Psyllium/d	Nein	-
D'Incà et al., 2010	26	8 Wochen	2,4g/d 5-ASA + 8 x 10 <sup>8</sup> CFU 2x/d L.casei DG oral, 2,4g/d 5-ASA + 8 x 10 <sup>8</sup> CFU 2x/d L. casei rektal	2,4g/d 5-ASA	Keine Angabe	+
Wildt et al., 2011	32	52 Wochen	L. acidophilus LA-5, B. animalis subsp. lactis BB-12 1,5 x 10 <sup>11</sup> CFU/d	Placebo	Ja	-

**Tab. 14:** Übersicht der online frei zugänglichen CED-Metaanalysen und -Reviews

<b>Autor, Jahr</b>	<b>Systematische Literatursuche durchgeführt</b>	<b>Auswahlkriterien und methodische Qualität von 2 Personen beurteilt</b>	<b>Heterogenität statistisch bewertet</b>	<b>Publikationsbias beurteilt</b>	<b>Anzahl inkludierter Studien</b>
Sang et al., 2010	Ja	Ja	Ja	Ja	13
Doherty et al., 2010	Ja	Ja	Ja	Ja	7

**Tab. 15:** Übersicht der online nicht frei zugänglichen CED-Metaanalysen und -Reviews

Autor, Jahr	Systematische Literatursuche durchgeführt	Auswahlkriterien und methodische Qualität von 2 Personen beurteilt	Heterogenität statistisch bewertet	Publikationsbias beurteilt	Anzahl inkludierter Studien
Rahimi et al., 2008	Ja	Keine Angabe	Ja	Ja	8
Butterworth et al., 2008	Ja	Ja	Zu wenig Daten vorhanden	Zu wenig Daten vorhanden	1
Shen et al., 2009	Ja	Ja	Ja	Keine Angabe	6
Do et al., 2010	Ja	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	5

### 5.2.2. Studiendesign der Arbeiten RDS

**Tab. 16:** Übersicht der online frei zugänglichen RDS-Studien

Autor, Jahr	Patienten-anzahl	Interventions-dauer	Probiotikum und Dosis/Tag	Kontroll-gruppe	Doppelblinde Durch-führung	Signifikant positives Ergebnis
Williams et al., 2008	52	8 Wochen	L. acidophilus CUL-60, CUL-21, B. bifidum CUL-20, B. lactis CUL-34 2,5x10^10 CFU/d	Placebo	Ja	+
Kajander et al., 2008	86	5 Monate	120mL/d: L. rhamnosus GG, L. rhamnosus Lc705, P. freudenreichii ssp. shermanii	Placebo	Ja	+

			JS, <i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb 12 jeweils $1 \times 10^7$ CFU/mL			
Drouault - Holo- wacz et al., 2008	116	4 Wochen	<i>B. longum</i> La 101, <i>Lb. aci- dophilus</i> LA 102, <i>L. lactis</i> LA 103, <i>S. termophilus</i> LA 104 $1 \times 10^{10}$ CFU/d	Placebo	Ja	+/-
Zeng et al., 2008	30	4 Wochen	400mL/d: <i>S. thermophilus</i> $1 \times 10^8$ CFU/mL, <i>L. bulgaricus</i> $1 \times 10^7$ CFU/mL, <i>L. acidophilus</i> $1 \times 10^7$ CFU/mL, <i>B. longum</i> $1 \times 10^7$ CFU/mL	Placebo	Nein	+
Hun, 2009	44	8 Wochen	<i>Bacillus coa- gulans</i> GBI- 30, 6086 800 x $10^6$ CFU/d	Placebo	Ja	+
Hong et al., 2009	70	8 Wochen	<i>B. bifidum</i> BGN4, <i>B. lactis</i> AD011, <i>L. acidophilus</i> AD031, <i>L. casei</i> IBS041 $40 \times 10^9$ /d	Placebo	Ja	+

Lyra et al., 2010	42	6 Monate	L. rhamnosus GG, L. rhamnosus Lc705, P. freudenreichii ssp. shermanii JS, B. breve Bb99 8-9 x 10^9 CFU/d	Placebo	Ja	+
Guandalini et al., 2010	67	6 Wochen	VSL#3 450 x 10^9 Zellen 1-2 x/d	Placebo	Ja	+
Ligaarden et al., 2010	19	6 Wochen	L. plantarum MF1298 10^10 CFU/d	Placebo	Ja	-
Simrén et al., 2010	74	8 Wochen	L. paracasei ssp. paracasei F19, L. acidophilus La5, B. lactis Bb12 400mL/d mind. 5 x 10^7 CFU/mL	Placebo	Ja	+/-
Guglielmetti et al., 2011	122	4 Wochen	B. bifidum MIMBb75 1x10^9 CFU/d	Placebo	Ja	+

**Tab. 17:** Übersicht der online nicht frei zugänglichen RDS-Studien

Autor, Jahr	Patientenanzahl	Interventions-dauer	Probiotikum und Dosis	Kontrollgruppe	Doppelblinde Durchführung	Signifikant positives Ergebnis
Enck et al., 2008	297	8 Wochen	Enterococcus faecalis, E.-coli (ProSym-bioflor)	Placebo	Ja	+
Sinn et al., 2008	40	4 Wochen	L. acidophilus-SDC 2012,	Placebo	Keine Angabe	+

			2013 2x10 <sup>9</sup> CFU/mL			
Dolin, 2009	61	8 Wochen	B. coagulans GBI-30, 6086	Placebo	Ja	+
Enck et al., 2009	298	8 Wochen	E.-coli (Symbioflor- 2)	Placebo	Ja	+
Hong et al., 2011	74	8 Wochen	Keine Angabe aus Abstract ersichtlich	Placebo	Ja	+
Choi et al., 2011	67	4 Wochen	S. boulardii 2x10	Placebo	Ja	+
Sonder- gaard et al., 2011	64	8 Wochen	500mL/d: L. paracasei ssp. paracasei F19, L. acidophilus La5, B. lactis Bb12 5x10 <sup>7</sup> CFU/mL	Placebo	Ja	-

**Tab. 18:** Übersicht der online frei zugänglichen RDS-Metaanalysen und -Reviews

Autor, Jahr	Systematische Literatursuche durchgeführt	Auswahlkriterien und methodische Qualität von 2 Personen beurteilt	Heterogenität statistisch bewertet	Publikationsbias beurteilt	Anzahl inkludierter Studien
McFarland und Dublin, 2008	Ja	Ja	Ja	Ja	20
Hoveyda et al., 2009	Ja	Ja	Ja	Ja	14

**Tab. 19:** Übersicht der online nicht frei zugänglichen RDS-Metaanalysen und -Reviews

<b>Autor, Jahr</b>	<b>Systematische Literatursuche durchgeführt</b>	<b>Auswahlkriterien und methodische Qualität von mind. 2 Personen beurteilt</b>	<b>Heterogenität statistisch bewertet</b>	<b>Publikationsbias beurteilt</b>	<b>Anzahl inkludierter Studien</b>
Wilhelm et al., 2008	Ja	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	14
Nikfar et al., 2008	Ja	Ja	Ja	Ja	8
Brenner et al., 2009	Ja	Ja	Keine Angabe	Keine Angabe	16
Moayyedi et al., 2010	Ja	Ja	Ja	Ja	19

## 6. Ergebnisse und Diskussion

Im folgenden Kapitel sollen das Ergebnis der im Juli 2011 durchgeführten Literatursuche tabellarisch aufgeschlüsselt und die eingeschlossenen Arbeiten thematisch getrennt ausführlich erläutert werden. Dies dient dazu, um den aktuellen Forschungsstand bezüglich des therapeutischen Effekts von Probiotika auf CED und RDS darzustellen.

Weiters werden randomisierte kontrollierte frei zugängliche und nicht frei zugängliche Studien zu CED und RDS hinsichtlich des Versuchsablaufes statistisch analysiert. Dadurch kann ein eventueller qualitativer Unterschied im Studiendesign sichtbar gemacht werden. Ein signifikanter Unterschied im Aufbau von online frei verfügbaren Studien und solchen mit limitiertem Zugriff würde eine systematische Literatursuche verfälschen, wenn nur frei zugängliche Arbeiten inkludiert werden würden.

### 6.1. Medizinische Literatur

#### 6.1.1. Ergebnis der Literatursuche und Diskussion CED

Die vorangegangene systematische Literatursuche ergab insgesamt 16 relevante Artikel, die sich mit der Wirkung von Probiotika auf CED beschäftigen. Diese sind in der folgenden Tabelle nach Studiendesign sowie chronologisch geordnet und werden nachfolgend diskutiert.

**Tab. 20:** Eingeschlossene verwendete Arbeiten zu CED

Studiendesign	Autor, Jahr	Titel
<b>Metaanalyse</b>	Rahimi et al., 2008	A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease
	Shen et al., 2009	Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease
	Doherty et al., 2010	Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease
	Do et al., 2010	Probiotics for maintaining remission of ulcerative colitis in adults

	Sang et al., 2010	Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis
<b>Systematic Review</b>	Butterworth et al., 2008	Probiotics for induction of remission in Crohn's disease
<b>Randomisierte kontrollierte Studie</b>	Garcia Vilela et al., 2008	Influence of <i>Saccharomyces boulardii</i> on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission
	Miele et al., 2009	Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis
	Fujimori et al., 2009	A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis
	Sood et al., 2009	The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis
	Ng et al., 2010	Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis
	Matthes et al., 2010	Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (EcN)
	Tursi et al., 2010	Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study
	Hegazy und El-Bedewy, 2010	Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF-κB activation in ulcerative colitis
	Wildt et al., 2011	A randomised double-blind placebo-controlled trial with <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 and <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis
	D'Incà et al., 2011	Rectal administration of <i>Lactobacillus casei</i> DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis

Diverse klinische Studien unterstützen die Annahme, dass Probiotika vorteilhaft auf den Erhalt der Remission in Colitis ulcerosa Patienten einwirken und Rezidiven vorbeugen können. Unter anderem wurde das Probiotikum VSL#3 untersucht [D'INCÀ et al., 2010]. Dabei handelt es sich um ein probiotisches Präparat, das aus acht verschiedenen Bakterienstämmen besteht. Darunter befinden sich vier Stämme von Lactobazillen (*L. paracasei*, *L. acidophilus*, *L.*

plantarum, L. delbrueckii subsp. bulgaricus), drei Stämme von Bifidobakterien (B. breve, B. infantis, B. longum) sowie ein Stamm von Streptococcus salivarius subsp. thermophilus [MIELE et al., 2009].

Tursi et al. untersuchte in einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie den therapeutischen Effekt von VSL#3 auf Patienten mit rezidivierender Colitis ulcerosa geringen und moderaten Schweregrades. 144 Patienten erhielten über acht Wochen zusätzlich zu ihrer Standardmedikation entweder VSL#3 oder ein Placebo. Es zeigte sich, dass Probanden der VSL#3-Gruppe signifikant häufiger eine Verbesserung des UCDAI (Ulcerative colitis disease activity index) um mindestens 50% aufwiesen als Patienten, die nur Placebo erhielten. VSL#3 reduzierte zudem signifikant das Auftreten von rektalen Blutungen bei den Probanden [TURSI et al., 2010].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine 2009 publizierte indische Studie: 147 Personen mit aktiver Colitis ulcerosa wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen entweder mit VSL#3 oder mit Placebo behandelt. Nach sechs Wochen war eine signifikant häufigere Senkung des UCDAI um mindestens 50% in der VSL#3-Gruppe festzustellen [SOOD et al., 2009].

Positive Resultate über die Wirkung von VSL#3 auf Remissionseinleitung und –erhalt von Colitis ulcerosa liefert Miele et al. in seiner randomisierten doppelblinden placebo-kontrollierten Studie, die mit 29 Kindern durchgeführt wurde. Diese erhielten ergänzend zu ihrer laufenden medikamentösen Therapie ein Jahr lang Placebo oder die probiotische Mischung VSL#3. Kinder, die mit Probiotika behandelt wurden, wiesen im Endeffekt eine signifikant höhere Remissionsrate auf und hatten ein maßgeblich niedrigeres Risiko, innerhalb eines Jahres ein Rezidiv zu erleiden [MIELE et al., 2009].

Der immunmodulatorische Effekt von VSL#3 auf dendritische Zellen wurde in einer doppelblinden placebo-kontrollierten Studie von Ng et al. untersucht. Dendritische Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Vermittlung von immunologischen Reaktionen und Toleranz. 28 Probanden mit aktiver Colitis ulcerosa wurden zusätzlich zur Standardmedikation acht Wochen lang mit VSL#3 oder Placebo behandelt. Zusätzlich existierte eine gesunde

Kontrollgruppe. Bei allen Probanden wurden vor Behandlungsbeginn und nach Therapieende Biopsien des Colon durchgeführt und immunologische Marker verglichen. Die Behandlung mit VSL#3 führte zu keinen Unterschieden bei der Produktion von IL-6, IL-13 sowie der Expression von CD40, CD86 oder TLR4. Jedoch konnte eine signifikant erhöhte Produktion des antiinflammatorisch wirkenden IL-10 nachgewiesen werden. Weiters waren auch die Expression von IL12p40 und TLR-2 bedeutend reduziert. Die Studie weist somit darauf hin, dass Probiotika durch Beeinflussung von dendritischen Zellen des Darms eine regulierende Funktion auf entzündliche Prozesse haben können [NG et al., 2010].

Auch Hegazy und El-Bedewy berichten von einer erwünschten immunregulierenden Probiotikawirkung bei Colitis ulcerosa. In ihrer 8 Wochen dauernden randomisierten Studie erhielten 30 Patienten je nach Einteilung entweder das entzündungshemmende Medikament Sulfasalazin und ein Placebo, oder Sulfasalazin in Kombination mit einem Probiotikapräparat (*Lactobacillus delbruekii* und *Lactobacillus fermentum*). Eine gesunde Kontrollgruppe von zehn Personen nahm ebenfalls an der Untersuchung teil. Analysiert wurden jeweils zu Therapiebeginn und –ende die Aktivität der Myeloperoxidase und der Gehalt an IL-6 im Colon. Außerdem untersuchte man das fäkale Calprotectin, ein Markerprotein für gastrointestinale Entzündungen, sowie die Expression von NF- $\kappa$ B p65 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -mRNA (TNF- $\alpha$ -mRNA). In beiden Gruppen konnten nach Ablauf der Studiendauer signifikante Verbesserungen der Parameter erzielt werden [HEGAZY und EL-BEDEWY, 2010].

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse untersuchte 13 randomisierte kontrollierte Studien zu Remissions- und Rezidivraten von Colitis ulcerosa bei Patienten, die Probiotika erhielten. Sang et al. kam zu dem Schluss, dass es zwischen Probiotikagruppe und Kontrollgruppe keine Unterschiede hinsichtlich Remissionsherbeiführung gab, jedoch traten in der Probiotikagruppe signifikant weniger Rezidive auf. Zum Erhalt der Remission scheint eine zusätzliche

Probiotikatherapie somit geeignet zu sein. Es besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf [SANG et al., 2010].

Zu einem ähnlichen Schluss gelangt eine andere aktuelle Metaanalyse, die von Do et al. stammt. Die Untersuchung inkludierte fünf Studien, die sich mit der Wirkung von Probiotika auf den Remissionserhalt von Colitis ulcerosa beschäftigten. Drei randomisierte kontrollierte Studien verglichen die Effektivität des Probiotikums *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) mit der von Mesalazin. Zwei open-label-Studien untersuchten die Wirkung von *Lactobacillus rhamnosus* GG bzw. fermentierter Milch, die *Bifidobacterium breve*, *B. bifidum* und *Lactobacillus acidophilus* YIT 0168 enthielt. Festzustellen war, dass der günstige Effekt von EcN auf den Remissionserhalt gleichwertig mit dem von Mesalazin zu sein scheint. Verglichen mit der alleinigen Gabe von Mesalazin führte *Lactobacillus rhamnosus* GG alleine sowie in Kombination mit Mesalazin zu einem verzögerten Auftreten eines Rezidivs. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe konnte in der Patientengruppe, die das fermentierte Milchpräparat erhielt, das Auftreten von neuen Schüben signifikant verringert werden. Insgesamt besteht jedoch Bedarf nach größeren randomisierten kontrollierten Studien [DO et al., 2010].

Zu beachten ist, dass bei den bisher beschriebenen Studien Probiotika meistens zusätzlich zur Standardmedikation eingesetzt wurden.

Aus Skandinavien stammt eine Arbeit, bei der während der gesamten Studiendauer nur das Probiotikapräparat alleine gereicht wurde und keine andere Medikation für CU erlaubt war. Wildt et al. untersuchte in einer doppelblinden randomisierten Studie den Einfluss von Probiotika auf den Erhalt der Remission bei Colitis ulcerosa. 32 Personen mit linksseitiger Colitis ulcerosa in Remission und mindestens einem Rezidiv im vergangenen Jahr wurde entweder Placebo oder Probio-Tec AB-25, eine Mischung von *Lactobacillus acidophilus* La-5 und *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, verabreicht. Nach 52 Wochen waren in der Probiotikagruppe zwar mehr Patienten in Remission und weniger Rezidive zu beobachten als in der Placebogruppe, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Insgesamt erlitten 75% der Probanden in der Probiotikagruppe innerhalb eines Jahres einen Rückfall sowie 92% der Patienten in der Placebogruppe. Dies lässt sich laut Autoren möglicherweise darauf zurückführen, dass bei den Studienteilnehmern eine aggressivere Form der Krankheit vorliegen könnte. Die potentielle Effektivität eines Probiotikums scheint somit vom Ausmaß der Erkrankung abhängig zu sein [WILDT et al., 2011].

Eine japanische randomisierte Studie verglich die Auswirkung von Synbiotika, Probiotika und Präbiotika auf die Lebensqualität von Colitis ulcerosa Patienten. Zu diesem Zweck wurden 120 Personen mit Krankheitsremission oder milder aktiver CU vier Wochen lang entweder mit Probiotika (*Bifidobacterium longum*), Präbiotika (Flohsamenschalen) oder Synbiotika (kombinierte Probiotika- und Präbiotikagabe) therapiert. Die medikamentöse Behandlung der Patienten wurde fortgesetzt. Die Beurteilung der Lebensqualität während der Therapie erfolgte mittels IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Zwar konnte nach Behandlungsende in allen drei Gruppen eine Verbesserung des IBDQ festgestellt werden, signifikant war sie jedoch nur in der Synbiotikagruppe. Synbiotika scheinen somit effektiver zu sein als eine alleinige Behandlung mit Probiotika oder Präbiotika [FUJIMORI et al., 2009].

Neben Berichten über orale Probiotikatherapien gibt es auch Studien über rektal eingesetzte Probiotika.

D'Incà et al. untersuchte an 26 Personen mit linksseitiger Colitis ulcerosa die Wirkung von rektal angewendeten Probiotika. Die Patienten erhielten nach willkürlicher Einteilung in drei Gruppen entweder entzündungshemmende 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), 5-ASA in Kombination mit oral verabreichtem Probiotikum (*Lactobacillus casei* DG) oder 5-ASA gemeinsam mit rektal angewendetem Probiotikapräparat. Mittels Biopsie wurde die Auswirkung der Medikation auf Darmflora, Zytokinmenge und TLR-Expression untersucht. Nach acht Wochen stellte man fest, dass die Gruppen mit 5-ASA sowie mit 5-ASA kombiniert mit oralem Probiotikum keine signifikante Veränderung der untersuchten Parameter zeigten. Eine Behandlung mit 5-ASA und rektal ver-

abreichtem Probiotikum führte hingegen zu einer erwünschten Veränderung der Colonflora und einem gesenkten TLR-4-mRNA-Level. Weiters wurde eine Senkung der IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  mRNA-Niveaus sowie ein erhöhtes Level der IL-10 mRNA festgestellt. Die Studie zeigt somit, dass sich die kombinierte Gabe von 5-ASA und rektalem Probiotikum günstig auf das Gleichgewicht von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen auswirkt. Die Ergebnisse der Studie waren signifikant [D'INCÀ et al., 2010].

Matthes et al. führte ebenfalls eine randomisierte Studie zur Wirkung von rektal angewendetem Probiotikum auf Colitis ulcerosa durch. 90 Patienten mit Standardmedikation wurden in der doppelblinden Studie in vier Gruppen aufgeteilt. Drei Gruppen erhielten jeweils unterschiedliche Dosierungen (40mL, 20mL, 10mL) von Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) in Form eines Einlaufs. Eine Kontrollgruppe erhielt ein Placebo. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass das rektal angewendete Präparat EcN wirkungsvoll in der Behandlung von Colitis ulcerosa sein könnte. Die Zeit bis zum Remissionseintritt war bei Gabe von 40mL oder 20mL des Probiotikums kürzer als in der Gruppe, die nur 10mL oder Placebo erhielten. Besonders effektiv war das Präparat in der höchsten Dosierungsform. Dies zeigte sich einerseits durch eine verkürzte Zeitspanne bis zum Erreichen der Remission und andererseits durch eine sichtbare Verbesserung des Heilungsprozesses der Mukosa [MATTHES et al., 2010].

Während einige klinische Hinweise auf eine positive Wirkung von Probiotika auf Remissionserhalt in Colitis ulcerosa und Pouchitis existieren, ist die wissenschaftliche Datenlage bezüglich des therapeutischen Effekts von Probiotika auf Morbus Crohn kontrovers [SHEN et al., 2009].

Rahimi et al. folgert in seiner Metaanalyse, dass Probiotika, verglichen mit Placebo, keine vorteilhaftere Wirkung auf Remissionserhalt und Rezidivprävention bei Morbus Crohn besitzen. Es wurden acht randomisierte placebo-kontrollierte Studien untersucht, wovon nur zwei Studien auf einen positiven Effekt von Probiotika auf Remissionserhalt und Rezidivprophylaxe hinwiesen.

Dies war bei der Verwendung von *E. coli* Nissle 1917 und *Saccharomyces boulardii* der Fall [RAHIMI et al., 2008].

Auch Butterworth et al. kam in seiner Arbeit zu keinem endgültigen Schluss. Weder konnte er einen Beweis für die Befürwortung von Probiotika für Remissionsherstellung bei Morbus Crohn finden, noch lässt sich aus der Analyse die Ineffektivität von Probiotikapräparaten ableiten, da sich der systematische Review nur mit einer einzigen Studie mit einer sehr geringen Probandenanzahl befasste [BUTTERWORTH et al., 2008].

Eine andere Metaanalyse untersuchte den Einfluss von Probiotika und Antibiotika auf die Prävention von post-operativen Rezidiven bei Morbus Crohn. Sie beinhaltete sieben randomisierte kontrollierte Studien, die Therapien mit Antibiotika (Nitroimidazole) oder Probiotika mit Placeboverabreichung verglichen. Antibiotika schnitten bei der Verhinderung des Wiederaufflammens der Krankheit signifikant besser ab als Placebo, jedoch ging die Behandlung mit Nitroimidazolen mit bedeutend schwereren Nebenwirkungen einher. Für Probiotika konnte im Vergleich zum Placebo kein maßgeblicher Vorteil bei der post-operativen Rezidivprophylaxe festgestellt werden [DOHERTY et al., 2010].

Shen et al. befasste sich in seiner Metaanalyse mit sechs randomisierten kontrollierten Studien zum Effekt von Lactobazillen (*Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus GG*) auf die Remissionserhaltung bei Morbus Crohn. Auch hier konnte im Vergleich mit Placebogabe kein positiver Einfluss auf den Remissionserhalt beobachtet werden [SHEN et al., 2009].

Es existieren jedoch Hinweise darauf, dass der Einsatz von *Saccharomyces boulardii* bei der Behandlung von Morbus Crohn sinnvoll sein könnte. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde der Effekt von *Saccharomyces boulardi* auf die intestinale Permeabilität untersucht, die bei MC deutlich erhöht ist. Mittels Probiotika soll die Schleimhautbarriere verbessert werden. Zu diesem Zweck wurden 34 Patienten in Remission zusätzlich zu ihrer laufenden Medikation entweder mit dem Probiotikum oder mit Placebo behandelt. Die intestinale Permeabilität wurde vor Behandlungsbeginn sowie nach einem und

drei Monaten Therapie mittels Laktulose-Mannitol-Test beurteilt. Zusätzlich untersuchte man die Schleimhautintegrität von 15 gesunden Probanden. Zwar wurde in der Probiotikagruppe keine vollständige Normalisierung der Darmbarrierefunktion erreicht, jedoch war im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verbesserung der Schleimhautpermeabilität festzustellen [GARCIA VILELA A et al., 2008].

### **6.1.2. Ergebnis der Literatursuche und Diskussion RDS**

Die durchgeführte systematische Literaturrecherche ergab insgesamt 24 Artikel, die sich mit der Wirkung von Probiotika auf das RDS beschäftigen. Diese sind in der folgenden Tabelle nach Studiendesign sowie chronologisch geordnet und werden in diesem Kapitel diskutiert.

**Tab. 21:** Eingeschlossene verwendete Arbeiten zu RDS

Studiendesign	Autor, Jahr	Titel
<b>Metaanalyse</b>	Nikfar et al., 2008	Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials
	McFarland und Dublin, 2008	Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome
<b>Systematic Review</b>	Wilhelm et al., 2008	Effectiveness of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome
	Hoveyda et al., 2009	A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome
	Brenner et al., 2009	The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review
	Moayyedi et al., 2010	The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review
<b>Randomisierte kontrollierte Studie</b>	Kajander et al., 2008	Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota
	Sinn et al., 2008	Therapeutic effect of Lactobacillus acidophilus SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome
	Drouault-Holowacz et al., 2008	A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome

	Enck et al., 2008	A mixture of <i>Escherichia coli</i> (DSM 17252) and <i>Enterococcus faecalis</i> (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome – a randomized controlled trial with primary care physicians
	Zeng et al., 2008	Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome
	Williams et al., 2009	Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study.
	Enck et al., 2009	Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic <i>E.-coli</i> preparation (DSM17252) compared to placebo
	Hong et al., 2009	Effect of probiotics on symptoms in korean adults with irritable bowel syndrome
	Hun, 2009	<i>Bacillus coagulans</i> significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS
	Dolin, 2009	Effects of a proprietary <i>Bacillus coagulans</i> preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome
	Simrén et al., 2010	Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, controlled study
	Ligaarden et al., 2010	A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial
	Guandalini et al., 2010	VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study
	Lyra et al., 2010	Effect of a multispecies probiotic supplement on quantity of irritable bowel syndrome-related intestinal microbial phylotypes
	Hong, 2011	Metabonomic understanding of probiotic effects in humans with irritable bowel syndrome
	Gugliemetti et al., 2011	Randomised clinical trial: <i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life - a double-blind, placebo-controlled study
	Choi et al., 2011	A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of <i>Saccharomyces boulardii</i> in irritable bowel syndrome: effect on quality of Life

	Søndergaard et al., 2011	Effects of probiotic fermented milk on symptoms and intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial
--	-----------------------------	--

Auch was die Wirkung von Probiotika auf das RDS betrifft, liefern wissenschaftliche Arbeiten der letzten Jahre keine eindeutigen Ergebnisse. Von positiven therapeutischen Effekten berichten kleine randomisierte kontrollierte Studien:

Williams et al. verglich in einer doppelblinden Studie den Einfluss einer probiotischen Mischung (Lactobacillus acidophilus CUL60 und CUL21, Bifidobacterium lactis CUL34 und Bifidobacterium bifidum CUL20) auf die Symptomatik des RDS mit dem von Placebogabe. Nach einer achtwöchigen Behandlung war eine signifikante Verbesserung des Beschwerdegrades im Vergleich mit Placebogabe zu beobachten. Die Reizdarmbeschwerden wurden mittels Symptom Severity Score beurteilt. Auch die Anzahl der Tage, an denen bei den Probanden Schmerzen auftraten, konnte signifikant reduziert werden. Weiters fiel die Beurteilung der Lebensqualität in der Probiotika-Gruppe maßgeblich besser aus [WILLIAMS et al., 2008].

Eine ebenfalls signifikante Linderung der Reizdarmbeschwerden durch Probiotika im Vergleich zu Placebo zeigt sich in der Studie von Sinn et al. Hier wurden 40 Reizdarmpatienten entweder vier Wochen mit dem Probiotikum Lactobacillus acidophilus-SDC 2012, 2013 oder Placebo therapiert [SINN et al., 2008].

Auch Bacillus coagulans scheint einen günstigen Einfluss auf die Symptomatik des RDS ausüben zu können. Die an der Studie von Hun teilnehmenden Probanden erhielten für acht Wochen ein Probiotikapräparat oder Placebo, um einen etwaigen mildernden Effekt auf die Begleiterscheinungen des RDS zu untersuchen. Tatsächlich berichteten die Probanden der Probiotikagruppe von einer signifikanten Verbesserung des Schmerzempfindens sowie des Aufgeblätztseins. Allerdings wurde zur Beurteilung der Symptome keine standardisierte Punkteskala verwendet, vielmehr beruhte die Beurteilung des Empfindens auf Selbsteinschätzung [HUN, 2009].

Eine Studie von Hong et al. untersuchte die Auswirkung von Probiotika auf dysregulierte Stoffwechselfunktionen von Reizdarmpatienten. 74 betroffene Personen mit erhöhten Blutglucose- und Tyrosinkonzentrationen wurden acht Wochen mit einer Mischung aus Laktobazillen und Bifidobakterien bzw. mit Placebo behandelt. Nach Therapieende war in der Interventionsgruppe eine Normalisierung der metabolischen Funktionen zu beobachten, wohingegen die Placebogruppe keine Veränderungen zeigte. Manche Reizdarm-Patienten scheinen laut Hong et al. eine Dysregulation hinsichtlich Blutzuckerspiegel und Leberfunktion aufzuweisen. Für jene Betroffenen könnte eine Probiotikatherapie somit sinnvoll sein. Die Studie impliziert, dass die Metabolomik eine wesentliche Rolle bei der Messung von Krankheitssymptomen spielen könnte [HONG et al., 2011].

Zum Teil positive Resultate verzeichnete eine 2009 publizierte Studie, bei der 70 Patienten mit RDS für acht Wochen entweder eine Mischung aus je zwei Stämmen Bifidobakterien und Laktobazillen, oder Placebo erhielten. Die Bewertung der Reizdarmsymptomatik anhand einer Punkteskala zeigte in der Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung einzelner Beschwerden. Eine Schmerzreduktion konnte z.B. bei 64% der Probanden in der Probiotikagruppe erreicht werden, jedoch nur bei 38% in der Placebogruppe. Eine bedeutende Veränderung hinsichtlich Lebensqualitätssteigerung und Stuhlgewohnheiten konnte hingegen nicht beobachtet werden [HONG et al., 2009].

Zu unklaren Resultaten gelangten folgende zwei Arbeiten aus Skandinavien: In einer Studie wurde den Probanden täglich entweder Sauermilch ohne probiotischen Zusatz oder fermentierte Milch mit einer Mischung aus Laktobazillen und Bifidobakterien gegeben (*Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* F19, *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb12). Als Primärendpunkt wurde die Probandenzahl festgelegt, die mindestens für die Hälfte der Interventionsdauer eine Besserung ihrer Symptome erfuhr. Der Sekundärendpunkt beinhaltete die Intensität der Beschwerden sowie etwaige Auswirkungen des Präparates auf das psychische Wohlbefinden und die

Lebensqualität. Nach acht Wochen berichteten in der Interventionsgruppe zahlenmäßig mehr Probanden von einer Verbesserung ihrer Beschwerden über mindestens 50% der Zeit, als dies in der Placebogruppe der Fall war. Jedoch war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant. Weiters zeigten beide Gruppen maßgebliche Verbesserungen ihrer Symptomatik, die mittels IBS Symptom Severity Index (IBS SSI) gemessen wurde. In der Kontrollgruppe war bei der Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) eine signifikante Reduktion des HAD anxiety scores zu beobachten, nicht jedoch in der Probiotikagruppe. Die Lebensqualität wurde während der Interventionsdauer in keiner der beiden Gruppen maßgeblich verbessert [SIMRÉN et al., 2010].

Im Zuge einer ähnlichen Studie wurde Probanden ebenfalls für acht Wochen fermentierte Milch mit oben genanntem Probiotikazusatz, oder Sauermilch ohne Probiotikum verabreicht. Primärendpunkt war die von Patienten berichtete Symptomlinderung, die mittels IBS-SSI bewertet wurde. Im Endeffekt war eine Milderung des Beschwerdebildes in beiden Patientengruppen zu beobachten. Auch hier war aber zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zu bemerken. Weitere Studien sind somit wünschenswert [SØNDERGAARD et al., 2011].

Einige wissenschaftliche Arbeiten befassen sich mit bestimmten Subformen des Reizdarms. Folgende Studien erforschten den Effekt von Probiotika auf Patienten des Diarrhö-Typs:

In der achtwöchigen Studie von Dolin wurden betroffene Patienten mittels *Bacillus coagulans* oder einem Placebo therapiert. Verglichen mit Placebo konnte in der Interventionsgruppe die Anzahl der täglichen Stuhlgänge deutlich reduziert werden [DOLIN, 2009].

Zeng et al. verglich die Wirkung eines Milchgetränkes mit und ohne einer Probiotikamischung (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium Longum*) auf die Symptomatik des Reizdarms und die Darmpermeabilität. Letztere wurde mittels Dreifachzuckertest vor und nach Durchführung der Therapie beurteilt. Im Gegensatz zu

einer gesunden Kontrollgruppe wiesen die 30 RDS-Patienten zu Beginn der Studie eine erhöhte Schleimhautpermeabilität des Dünn- und Dickdarms auf. Nach vier Wochen konnte die Barrierefunktion des Dünndarms in der Probiotikagruppe signifikant verbessert werden, nicht jedoch in der Placebogruppe. Auch Beschwerden wie abdominelle Schmerzen und Flatulenz konnten durch die Probiotikabehandlung gemildert werden. Die Schleimhautintegrität des Colon blieb hingegen unverändert. Es handelte sich um eine einfach-blind durchgeführte Studie, jedoch war während der Intervention keine andere Medikation für die Teilnehmer erlaubt [ZENG et al., 2008].

Der Hefestamm *Saccharomyces boulardii* wurde ebenfalls als mögliche Therapie des RDS in Betracht gezogen: In einer vierwöchigen Studie wurden 67 betroffene Probanden mit Placebo oder *Saccharomyces boulardii* behandelt, um den potentiellen Einfluss des Probiotikums auf Symptome und Lebensqualität von Patienten mit Diarrö- und alternierendem Reizdarmtyp festzustellen. Verglichen mit dem Placebo war die Verbesserung des allgemeinen Beschwerdebildes in der Probiotikagruppe statistisch bedeutend größer. Bei einzelnen spezifischen Symptomen konnte das Probiotikum jedoch nicht besser abschneiden [CHOI et al., 2011].

Alle bisher besprochenen Studien zeichnen sich durch eine geringe Probandenanzahl sowie eine kurze Interventionsdauer von einigen Wochen aus. Die im nachfolgenden dargestellten Arbeiten unterscheiden sich wesentlich in Dauer oder Anzahl der Teilnehmer:

Kajander et al. führte eine fünf Monate dauernde Studie über den Einfluss von Probiotika auf abdominelle Beschwerden, Lebensqualität und Darmflora durch. Zu diesem Zweck konsumierten die Patienten täglich entweder Milch, die ein Multispezies-Präparat beinhaltete, oder ein Placebogetränk. Nach Versuchsende betrug die durchschnittliche Reduktion der Punkteanzahl auf der Symptomskala 9% in der Vergleichsgruppe und 37% in der Probiotikagruppe. In letzterer war außerdem eine Stabilisierung der Darmflora zu beobachten [KAJANDER et al., 2008].

Sechs Monate dauerte eine Studie von Lyra et al., die etwaige positive Effekte einer Probiotikamischung auf die Mikroflora von Reizdarmpatienten analysierte. Es zeigte sich, dass das Probiotikasupplement ausgleichend auf eine bei dem Krankheitsbild oft vorliegende Dysbiosis wirken kann [LYRA et al., 2010].

Enck et al. publizierte in den letzten Jahren zwei randomisierte kontrollierte Arbeiten, in denen die Wirkung von Probiotikapräparaten auf die Reizdarmbeschwerden bei größeren Probandengruppen von etwa 300 Personen erforscht wurde. Die Bewertung der Symptomatik erfolgte mittels global symptom score (GSS) und abdominal pain score (APS). Als Probiotikum diente in einer Studie ein *Escherichia coli*-Präparat (DSM17252), bei der anderen Versuchsdurchführung wurde eine Mischung von *Enterococcus faecalis* und *Escherichia coli* verwendet. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine Probiotikatherapie jener mit Placebo hinsichtlich Beschwerdelinderung überlegen ist [ENCK et al., 2008, ENCK et al., 2009].

Für eine Verwendung von Probiotika beim Vorliegen des Reizdarmsyndroms sprechen auch die Resultate einer kürzlich veröffentlichten Studie: 122 Patienten erhielten für vier Wochen durch willkürliche Zuteilung entweder Placebo oder *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75. In der Probiotikagruppe verbesserte sich das Beschwerdebild im Gegensatz zur Placebogruppe insgesamt signifikant durch die Behandlung. Auch einzelne Symptome wie Schmerzen, Unwohlsein, das Gefühl des Aufgeblätseins sowie Stuhldrang verbesserten sich maßgeblich in der Interventionsgruppe. Weiters wurde von einem signifikanten Zugewinn an Lebensqualität in der Probiotikagruppe berichtet. Insgesamt wurde festgestellt, dass nach Behandlungsende 43% der Probiotikaprobanden eine zufriedenstellende Verbesserung ihrer Symptome erfuhr, jedoch nur 8% der Personen, die das Placebo erhielten [GUGLIELMETTI et al., 2011].

Zu ganz anderen Ergebnissen gelangt hingegen eine französische randomisierte kontrollierte Studie von 2008: Hier wurden 116 Patienten mit Placebo bzw. einer Probiotikamischung über einen Zeitraum von vier Wochen behandelt. Bei Therapieende berichteten beide Gruppen (42,6% der Patienten

in der Interventionsgruppe und 42,3% in der Placebogruppe) über eine Verbesserung ihres Beschwerdebildes. Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarten zu erkennen. Auch hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten war kein bedeutender Unterschied zwischen den zwei Teilnehmergruppen festzustellen. Dies kann aber auf die kurze Studiendauer zurückzuführen sein. Die Analyse der Reizdarm-Subtypen ergab jedoch, dass die Probiotikatherapie verglichen mit dem Placebo bei dem alternierenden-RDS eine signifikante Reduktion der abdominellen Schmerzen zur Folge hatte. Weiters konnten Probanden, bei denen der Obstipationstyp vorlag, von der Behandlung mit Probiotika profitieren: Im Gegensatz zur Placebogruppe erhöhte sich bei ihnen maßgeblich die Stuhlfrequenz [DROUAULT-HOLLOWACZ et al., 2008].

Bei der durchgeführten Literatursuche wurde nur eine Arbeit gefunden, die die Wirkung von Probiotika auf das RDS bei Kindern erforschte:

Guandalini et al. untersuchte in seiner randomisierten kontrollierten Studie den Einfluss des Probiotikapräparats VSL#3 auf die Reizdarmbeschwerden bei 67 Kindern. Es zeigte sich im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verbesserung der allgemeinen Symptomatik sowie einzelner spezifischer Symptome wie abdominelle Schmerzen und Aufgeblätztsein. Zudem gaben die Familien der betroffenen Kinder in der Probiotikagruppe an, dass der Einfluss, den die Krankheit der Kinder auf das tägliche Familienleben hatte, deutlich reduziert wurde [GUANDALINI et al., 2010].

Der Frage, ob Probiotika möglicherweise auch nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit von Patienten haben können, geht eine sehr kleine doppelblinde Studie von Ligaarden et al. nach: Hier wurden 19 Personen entweder ein Placebo oder das Probiotikum *Lactobacillus plantarum* MF1298 über je zwei dreiwöchige Interventionsperioden verabreicht. Dieser Stamm weist von 22 Laktobazillen-Stämmen die beste probiotische Funktion in in vitro Untersuchungen auf. Nach Ablauf der Behandlungsdauer sollten die Teilnehmer ihre Präferenz für ein Therapiekonzept angeben, sie wussten jedoch nicht, wann sie

welches Präparat erhalten hatten. Weiters wurde die Wochenanzahl, in denen eine zufriedenstellende Verbesserung der Symptomatik vorlag, zwischen den Gruppen verglichen. 13 Patienten zogen die Behandlung mit Placebo gegenüber der mit Probiotika vor. Zudem waren die Berichte über die Anzahl der Wochen mit Besserung der Symptome in der Placebogruppe signifikant höher. Auch der IBS sum score sowie der score for diarrhoea waren während der Therapie mit *L. plantarum* MF1298 maßgeblich höher als dies in der Placebophase der Fall war. Es zeigt sich also ein unerwünschter Effekt dieses Probiotikums auf die Symptomatik des Reizdarms. Dies impliziert, dass Probiotika mit günstigen in vitro-Effekten nicht unbedingt positiv in vivo wirken müssen [LIGAARDEN et al., 2010].

Zum Thema Reizdarm und Probiotika wurden in den letzten Jahren auch einige systematische Arbeiten verfasst, die an dieser Stelle kurz beschrieben werden sollen:

Zu einem positiven Fazit kommt Nikfar et al. in seiner Metaanalyse. Diese inkludierte acht randomisierte placebo-kontrollierte Arbeiten, die ein homogenes Studiendesign aufwiesen. Laut Analyse konnten Probiotika im Gegensatz zu Placebogabe die Symptome von Reizdarmpatienten statistisch signifikant verbessern [NIKFAR et al., 2008].

20 randomisierte kontrollierte verblindete Studien beinhaltete die Analyse von McFarland und Dublin, bei der Probiotikatherapie und Placebobehandlung einander gegenübergestellt wurden. Insgesamt wurden Probiotika als signifikant wirkungsvoller bei der Linderung des allgemeinen Beschwerdebildes eingestuft. Allerdings wurde die Auswertung durch die Verwendung unterschiedlicher Bewertungsskalen für die RDS-Symptomatik in den einzelnen Studien erschwert. Zudem wiesen das verabreichte Probiotikapräparat, dessen Menge, Probandenanzahl und Studiendauer eine große Heterogenität auf, die den Vergleich der Studienresultate erschwerte [MCFARLAND und DUBLIN, 2008].

Laut einem systematischen Review, der 18 Studien mit einer Gesamtzahl von 1650 Patienten inkludierte, konnte die Behandlung mit Probiotika im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant besser abschneiden. Das Primärergebnis

wurde anhand der Wirkung auf die gesamten Reizdarmbeschwerden gemessen, der probiotische Effekt auf spezielle Symptome wurde als Sekundärergebnis festgelegt. In der Mehrzahl der untersuchten Studien waren Probiotika gegenüber Placebo bei der Verbesserung der allgemeinen Beschwerden signifikant überlegen. Zudem war bei 10 Arbeiten ein maßgeblicher Effekt von Probiotika auf abdominelle Schmerzen festzustellen sowie bei sechs Studien eine signifikante Milderung von Flatulenz. Aber auch hier machten erhebliche Unterschiede im Studiendesign die Empfehlung von Probiotika als Reizdarmtherapie problematisch [MOAYYEDI et al., 2010].

In der Arbeit von Wilhelm et al., in der 14 Studien analysiert wurden, konnte großteils ein günstiger Effekt von Probiotika auf die Symptomatik des RDS festgestellt werden. Unter anderem konnten probiotische Präparate auf die Linderung von abdominellen Schmerzen, Aufblähung und Flatulenz einen positiven Einfluss nehmen [WILHELM et al., 2008].

16 randomisierte kontrollierte Studien wurden in der systematischen Arbeit von Brenner et al. untersucht. Der einzige Probiotikastamm, der wiederholt eine positive Wirkung auf das RDS zeigte, war *Bifidobacterium infantis* 35624. Der Großteil der inkludierten Studien wies allerdings ein mangelhaftes Studiendesign auf. Auch Berichte über Nebenwirkungen und Verträglichkeit von Probiotikapräparaten fehlten [BRENNER et al., 2009].

Auch Hoveyda et al. konnte in seiner Analyse von 14 randomisierten kontrollierten Studien nur eine mäßige Verbesserung der Reizdarmsymptomatik feststellen. Zukünftige größere Studien mit längerer Interventionsdauer sind daher wünschenswert [HOVEYDA et al., 2009].

## **6.2. Statistische Ergebnisse und Diskussion**

Im nachfolgenden Kapitel soll ermittelt werden, ob signifikante Unterschiede bezüglich des Studiendesigns zwischen frei zugänglichen und nicht frei verfügbaren Studien existieren. Die zu prüfenden Merkmale waren in dem Fall die Anzahl der Probanden sowie die Interventionsdauer in Wochen.

Zuerst wurden die Daten tabellarisch gegenübergestellt. Danach wurden mittels der Software SPSS Statistics Version 18 die frei verfügbaren sowie die nicht frei

verfügbarer Studien zum Thema CED hinsichtlich ihrer Qualität verglichen und mittels geeigneter Testverfahren auf signifikante Unterschiede zwischen Probandenzahl und Studiendauer geprüft.

### **6.2.1. Statistische Analyse Studienqualität CED**

Tabelle 22 zeigt die Unterschiede zwischen online frei zugänglichen (n=5) und nicht frei zugänglichen (n=5) randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) hinsichtlich Probandenanzahl und Interventionsdauer in Wochen. Es wurden das arithmetische Mittel, die Standardabweichung (SD), der Median sowie Minimum, Maximum und die Spannweite berechnet. Die Resultate wurden auf ganze Zahlen gerundet.

**Tab. 22:** Vergleich der frei zugänglichen und nicht frei zugänglichen CED-RCTs hinsichtlich Probandenanzahl und Interventionsdauer

	Frei zugängliche Studien (n=5)		Nicht frei zugängliche Studien (n=5)	
	Anzahl Probanden	Zeit (Wochen)	Anzahl Probanden	Zeit (Wochen)
<b>Mittelwert</b>	64	17	72	18
<b>SD</b>	52	20	57	20
<b>Median</b>	30	8	34	12
<b>Min.</b>	28	8	26	4
<b>Max.</b>	144	52	147	52
<b>Spannweite</b>	116	44	121	48

Alle nachfolgend durchgeführten Tests wurden unter Annahme eines Signifikanzniveaus ( $\alpha$ ) von 5% durchgeführt.

Zuerst wurde als Voraussetzung für weitere statistische Analysen mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests ermittelt, ob bei den Datensätzen eine Normalverteilung vorliegt. Im Fall einer Normalverteilung kann ein T-Test durchgeführt

werden. Bei Daten, die nicht normalverteilt sind, kommt der U-Test zur Anwendung.

	CED Art	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		
		Statistik	df	Signifikanz
Probandenzahl	frei	,345	5	<b>,051</b>
	nicht frei	,346	5	<b>,051</b>
Zeit (Wochen)	frei	,473	5	<b>,001</b>
	nicht frei	,413	5	<b>,006</b>

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

**Abb. 5:** Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung Probandenanzahl und Studiendauer CED

Da bei den Probandenzahlen der frei zugänglichen und nicht frei zugänglichen Studien eine Normalverteilung der Daten festzustellen ist ( $p > 0.05$ ), wurde ein T-Test durchgeführt.

Die Studiendauer in Wochen ist hingegen weder bei den frei zugänglichen, noch bei den nicht frei zugänglichen Studien normalverteilt ( $p < 0.05$ ), sodass ein U-Test durchgeführt wurde.

Als Voraussetzung für die Durchführung des T-Tests wird von SPSS Statistics automatisch der Levene-Test der Varianzgleichheit durchgeführt. Die folgende Abbildung zeigt die Ergebnisse des Levene- und T-Tests.

Test bei unabhängigen Stichproben				
		Levene-Test der Varianz- gleichheit		T-Test für die Mittel- wertgleichheit
		F	Signifikanz	Sig. (2-seitig)
Probandenzahl	Varianzen sind gleich	,370	<b>,560</b>	<b>,831</b>
	Varianzen sind nicht gleich			,831

**Abb. 6:** Levene-Test und T-Test Probandenanzahl CED

Hinsichtlich der Probandenzahl ist zwischen den frei zugänglichen und den nicht freien Studien zum Thema CED kein signifikanter Unterschied festzustellen ( $p > 0.05$ ).

Mittels des Mann-Whitney-U-Tests wird geprüft, ob zwischen frei und nicht frei zugänglichen Studien signifikante Unterschiede hinsichtlich der Studiendauer bestehen.

Statistik für Test <sup>b</sup>	
	Zeit (Wochen)
Mann-Whitney-U	10,500
Wilcoxon-W	25,500
Z	-,449
<b>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</b>	<b><u>,654</u></b>

**Abb. 7:** Mann-Whitney-U-Test Studiendauer CED

Hinsichtlich der Studiendauer in Wochen ist zwischen den frei verfügbaren und den nicht frei verfügbaren Studien zum Thema CED kein signifikanter Unterschied festzustellen ( $p > 0.05$ ).

Es wurden bei der durchgeführten SPSS-Analyse der zu prüfenden Datensätze (Probandenzahl und Studiendauer bei CED-Studien) keine maßgeblichen Unterschiede zwischen frei und nicht frei zugänglichen RCTs festgestellt.

### **6.2.2. Statistische Analyse Studienqualität RDS**

In diesem Abschnitt der Arbeit soll mittels der Software SPSS Statistics Version 18 geprüft werden, ob signifikante Unterschiede bezüglich des Studiendesigns (Probandenanzahl, Interventionsdauer in Wochen) zwischen frei verfügbaren und nicht frei verfügbaren Studien zum Thema RDS existieren.

Tabelle 23 zeigt die Unterschiede zwischen online frei zugänglichen ( $n=11$ ) und nicht frei verfügbaren ( $n=7$ ) randomisierten kontrollierten Studien hinsichtlich Probandenanzahl und Interventionsdauer in Wochen. Es wurden das arithmetische Mittel, die Standardabweichung (SD), der Median sowie Minimum, Maximum und die Spannweite berechnet. Die Resultate wurden auf ganze Zahlen gerundet.

**Tab. 23:** Vergleich der frei zugänglichen und nicht frei zugänglichen RDS-RCTs hinsichtlich Probandenanzahl und Interventionsdauer

	Frei zugängliche Studien (n=11)		Nicht frei zugängliche Studien (n=7)	
	Anzahl Probanden	Zeit (Wochen)	Anzahl Probanden	Zeit (Wochen)
<b>Mittelwert</b>	66	9	129	7
<b>SD</b>	33	7	116	2
<b>Median</b>	67	8	67	8
<b>Min.</b>	19	4	40	4
<b>Max.</b>	122	24	298	8
<b>Spannweite</b>	103	20	258	4

Alle nachfolgend durchgeführten Tests wurden unter Annahme eines Signifikanzniveaus ( $\alpha$ ) von 5% durchgeführt.

Als Voraussetzung für weitere statistische Analysen wurde zuerst der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt und die Daten auf Normalverteilung geprüft. Im Fall einer Normalverteilung kann ein T-Test durchgeführt werden. Bei Daten, die nicht normalverteilt sind, kommt der U-Test zur Anwendung.

	RDS Art	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		
		Statistik	df	Signifikanz
<b>Probanden- zahl</b>	<b>Frei zugänglich</b>	,127	11	,200*
	<b>nicht frei zugänglich</b>	,396	7	,001
<b>Zeit (Wochen)</b>	<b>Frei zugänglich</b>	,383	11	,000
	<b>nicht frei zugänglich</b>	,435	7	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

\*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

**Abb. 8:** Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung Probandenanzahl und Studiendauer RDS

Zwar sind die Daten zu den Probandenzahlen der freien Studien normalverteilt ( $p > 0.05$ ), jedoch liegt bei der Teilnehmerzahl der nicht frei verfügbaren Stu-

dien keine Normalverteilung vor ( $p < 0.05$ ). Es wird daher für die Probandenzahl ein U-Test durchgeführt.

Die Studiendauer in Wochen weist sowohl bei den frei, als auch bei den nicht frei zugänglichen Studien keine Normalverteilung auf. Auch hier wird ein U-Test für die weitere Analyse eingesetzt.

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die zu prüfenden Datensätze Probandenzahl und Studiendauer in Wochen.

Statistik für Test <sup>b</sup>	
	Probandenzahl
Mann-Whitney-U	30,000
Wilcoxon-W	96,000
Z	-,771
<b>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</b>	<b><u>,441</u></b>
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,479 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: RDS Art

**Abb. 9:** Mann-Whitney-U-Test Probandenanzahl RDS

Statistik für Test <sup>b</sup>	
	Zeit (Wochen)
Mann-Whitney-U	38,000
Wilcoxon-W	66,000
Z	-,049
<b>Asymptotische Signifikanz (2-seitig)</b>	<b><u>,961</u></b>
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	1,000 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: RDS Art

**Abb. 10:** Mann-Whitney-U-Test Studiendauer RDS

Die Ergebnisse der durchgeführten SPSS-Analyse zeigen, dass zwischen frei verfügbaren und nicht frei zugänglichen Studien zum Thema RDS weder bei

der Probandenzahl, noch bei der Studiendauer in Wochen signifikante Unterschiede bestehen ( $p > 0.05$ ).

Insgesamt stellte sich im Zuge des statistischen Testverfahrens heraus, dass zwischen frei zugänglichen Studien und solchen mit limitiertem Zugriff keinerlei signifikante Unterschiede im Aufbau des Studiendesigns bestehen. Somit hätte eine Inkludierung von ausschließlich frei zugänglichen Studien bei der vorliegenden Fragestellung keine verfälschende Auswirkung zur Folge.

Dies bezieht sich in dem Fall jedoch nur auf die geprüften Parameter der Probandenanzahl und Interventionsdauer in Wochen.

## 7. Schlussbetrachtung

Wie aus der in Kapitel 6.1. diskutierten Literatur hervorgeht, liefern die Studien, die die Auswirkung von Probiotika auf CED und RDS untersuchen, oftmals sehr unterschiedliche, wenn nicht sogar widersprüchliche Resultate.

Systematische Übersichtsarbeiten zum Thema RDS, die Ergebnisse einzelner Studien zusammenfassen und vergleichen, gelangen oft zu uneindeutigen Schlussfolgerungen. Grund dafür ist der Einsatz verschiedener Probiotikaarten und Dosierungsformen, sodass keine einheitliche Empfehlung für eine probiotische Therapie gegeben werden kann [MOAYYEDI et al., 2010]. Auch Unterschiede hinsichtlich Studiendauer, Nachbeobachtungsphase und Probandenanzahl führen zu Komplikationen in der Auswertung [MCFARLAND und DUBLIN, 2008]. Jedoch bieten Metaanalysen und systematische Reviews die Möglichkeit, bestimmte Muster bezüglich probiotischer Effekte auf Symptome zu erkennen, die nicht ersichtlich wären, wenn nur die Ergebnisanalyse einzelner Studien vorliegen würde [MOAYYEDI et al., 2010].

Die Beurteilung eventueller positiver Effekte von Probiotika auf das RDS ist auch deshalb schwierig, weil kein Goldstandard für die Messung einer potentiellen Wirkung von Probiotika auf das Krankheitssyndrom existiert. Es gibt keine eindeutigen Marker, mit deren Hilfe man den Schweregrad von Reizdarmsymptomen messen könnte [DROUAULT-HOLLOWACZ et al., 2008]. Vielmehr sind die Beschwerden subjektiver Natur und können nicht mittels objektiver Verfahren bewertet werden. Oft werden Punkteskalen zur Einschätzung des Schweregrades von Symptomen herangezogen, jedoch besteht hier die Gefahr der Manipulation durch Interviewer oder Patienten. Rigoros doppel-blind durchgeführte Studien sind daher notwendig, um eine nützliche Wirkung von Probiotika auf das RDS nachweisen zu können [HONG et al., 2009].

Die Auswertung von Studienergebnissen, deren Vergleich und Interpretation werden auch dadurch erschwert, dass die Beschwerden von Reizdarmpatienten

oftmals Schwankungen unterliegen und von Nahrungsverhalten, Stressfaktoren oder Krankheiten beeinflusst werden [WILHELM et al., 2008].

Zudem ist bekannt, dass Patienten, die an einer funktionellen gastrointestinalen Krankheit wie dem RDS leiden, bei Placebogabe eine sehr hohe Ansprechraten aufweisen [PATEL et al., 2005 zit. n. GUANDALINI et al., 2010]. In Studien wird angenommen, dass 23-43% der Betroffenen auf eine Scheinmedikation ansprechen [KALE-PRADHAN und WILHELM, 2007 zit. n. WILHELM et al., 2008]. Andere Schätzungen halten sogar Quoten von bis zu 50% für möglich [PITZ et al., 2005 zit. n. DROUAULT-HOLOWACZ et al., 2008]. Dies sollte bei der Festlegung der Probandenzahl und der Ergebnisauswertung berücksichtigt werden [DROUAULT-HOLOWACZ et al., 2008].

Nicht alle Probiotika, die bei in vitro-Versuchen positive Effekte entfalten, besitzen auch für den Menschen gesundheitsfördernde Eigenschaften. Vielmehr könnten sich sogar unerwünschte Nebenwirkungen einstellen [LIGAARDEN et al., 2010]. Weiters unterscheiden sich einzelne Probiotikastämme teilweise erheblich in ihrer Fähigkeit, sich auf das menschliche Immunsystem günstig auszuwirken [MOAYYEDI et al., 2010].

Grundsätzlich scheinen Probiotika einen günstigen Effekt auf die Symptome des Reizdarms ausüben zu können. Da das Krankheitsbild mit chronischen Beschwerden einhergeht, die in ihrer Intensität variieren, sollten zukünftig jedoch länger dauernde Studien durchgeführt werden. Weiterer Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der optimalen Dosierung und Auswahl der Probiotika sowie der exakten Zielgruppe, die für eine probiotische Therapie geeignet ist [HOVEYDA et al., 2009]. Aktuelle Therapieempfehlungen sind in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität nachzulesen [LAYER et al., 2011].

Abklärung bedarf auch die Frage, welche Subtypen des RDS besonders gut auf eine probiotische Therapie ansprechen und ob Patienten mit schwerer Symptomatik in gleichem Maße von Probiotika profitieren können wie

Personen, die nur leichte Beschwerden aufweisen [GUGLIELMETTI et al., 2011]. Zudem wären Vorgaben bezüglich des Essverhaltens, die für die Dauer der Studie einzuhalten sind, sinnvoll [WILHELM et al., 2008].

Empfehlenswert ist die Durchführung von Untersuchungen an höheren Patientenzahlen mittels standardisierter Messmethoden sowie die Erfassung von möglichen Nebenwirkungen probiotischer Präparate [MCFARLAND und DUBLIN, 2008], da zu unerwünschten Begleiterscheinungen nur wenige Berichte vorliegen [LIGAARDEN et al., 2010]. Auch die Wirkung von Probiotika auf das RDS bei Kindern gilt als bisher wenig erforscht [GUANDALINI et al., 2010].

Ähnlich verhält es sich mit Studien, die den Einsatz von Probiotika bei CED untersuchen:

Auch hier ist die Frage der optimalen Probiotikawahl, -dosierung sowie der geeigneten Zielgruppe noch nicht vollständig geklärt. Weitere größer angelegte, randomisierte kontrollierte Studien sind daher erforderlich, bevor eine Empfehlung zum therapeutischen Einsatz von Probiotika bei CED gegeben werden kann [DO et al., 2010].

Zu beachten ist dabei, dass nicht alle Personen in gleichem Maße auf ein Probiotikum ansprechen. Der Effekt einer solchen Therapie ist vom Schweregrad der Symptome, der Krankheitsgeschichte und individuellen Eigenschaften der Betroffenen abhängig. Letztere beinhalten Faktoren wie Alter, Geschlecht, Lebensführung, Risikofaktoren und genetische Prädisposition [RAHIMI et al., 2008].

Während Patienten, die an Morbus Crohn leiden, nicht bedeutend von einer probiotischen Behandlung zu profitieren scheinen, ist ein günstiger Einfluss von Probiotika auf den Remissionserhalt bei Colitis ulcerosa und Pouchitis in einigen Studien wahrscheinlich [SHEN et al., 2009]. Der Einsatz von *Escherichia coli* Nissle 1917 zum Remissionserhalt bei Colitis ulcerosa gilt als effektiv und sicher [BISCHOFF, 2009].

Aufgrund der teilweise erheblichen Nebenwirkungen der Standardmedikation bei CED, wäre eine neue therapeutische Option wünschenswert [MATTHES et al., 2010]. Zukünftige groß angelegte, placebo-kontrollierte Studien von adäquater Qualität sind daher nötig, um festzustellen, ob Probiotika einen gleichwertigen Ersatz für die Standardmedikation darstellen können, oder als zusätzliche Therapie für CED-Patienten geeignet sind [WILDT et al., 2011].

## 8. Zusammenfassung

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die Hauptvertreter chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED), sind Krankheiten, deren Ursache bisher noch nicht vollständig geklärt werden konnte. Gleiches gilt auch für das Reizdarmsyndrom (RDS). Sie belasten nicht nur das Wohlbefinden und den Alltag Betroffener enorm, sondern verursachen auch dem Gesundheitswesen hohe Kosten.

Da bis dato keine Heilung dieser Krankheitsbilder möglich ist, stehen Remissionsinduktion und –erhalt im Vordergrund der Behandlung. In der Praxis angewandte Therapien umfassen medikamentöse, diätetische und chirurgische Interventionen sowie alternativmedizinische Maßnahmen.

Da der Einsatz von Medikamenten oft mit hohen Ausgaben und unerwünschten Nebenwirkungen einhergeht, wurden in den letzten Jahren vermehrt Probiotika als neues Therapiekonzept erforscht. Dabei handelt es sich um lebende Mikroorganismen, die durch ihre vielseitigen Eigenschaften einen positiven Effekt auf die menschliche Gesundheit ausüben können.

Für die Wirkung von Probiotika auf CED und RDS bleibt die Studienlage kontrovers: Einerseits gibt es vielversprechende Hinweise auf einen gesundheitsfördernden Nutzen, andererseits existieren auch Arbeiten, die keinen positiven Effekt von Probiotikapräparaten auf die genannten Krankheiten feststellen können.

Heterogenität bei Studiendesign und -qualität sowie individuelle Unterschiede zwischen Probanden erschweren zudem die Interpretation der Resultate. Auch die Frage nach der richtigen Dosierung und optimalen Auswahl der Probiotika bleibt nach wie vor offen.

Es kann daher keine allgemeingültige Empfehlung zur Verwendung von Probiotika bei CED und RDS gegeben werden. Eine Ausnahme stellt das Probiotikum E.coli Nissle 1917 dar. Dessen Einsatz gilt bei Colitis ulcerosa als effektiv. Weitere großangelegte Studien sind dennoch wünschenswert, um Probiotika als potentielle Therapiealternative in der Praxis einzusetzen.

Die statistische Auswertung der frei und nicht frei zugänglichen Studien zeigte weder bei CED, noch bei RDS einen signifikanten Unterschied hinsichtlich Probandenanzahl und Interventionsdauer.

## 9. Abstract

The aetiology of crohn's disease and ulcerative colitis, which are the main forms of chronic inflammatory bowel diseases (IBD), has not been fully explored so far. The same applies to the irritable bowel syndrome (IBS).

These diseases do not only negatively influence the quality of life of the patients, but are also a cause for rising healthcare costs.

Since to date there is no cure for these diseases, induction and maintenance of remission are of major importance in the treatment of these conditions. Current practice includes medical treatment, diets and surgeries, as well as methods of alternative medicine.

Drug-induced side-effects and high costs are the disadvantages of medical treatment, so lately research has focused on probiotics, an alternative to conventional therapy. Probiotics are living microorganisms with differing characteristics, which could exert a positive effect on human health.

Data concerning the benefit of probiotics for IBD and IBS are controversial: On one side there is promising evidence for a health-promoting effect of probiotic microorganisms. On the other side there are also studies that were not able to confirm any beneficial effects of probiotics on these diseases.

An interpretation of results of various studies is difficult because of the heterogeneity of their design and quality, as well as individual differences in the patient-groups. Moreover, the question of a correct dosage and optimal choice of probiotics still remains unanswered.

As a consequence, no general recommendation concerning the use of probiotics in IBD and IBS can be provided so far. An exception is the bacteria strain E.coli Nissle 1917, which is used to maintain remission of ulcerative colitis and is known to be safe and effective.

In order to use probiotics as a potential therapeutic alternative, further large-scale studies are desirable for clarification.

The statistical evaluation of IBD- and IBS-studies open to the public and of those with restricted access shows no significant difference concerning number of patients or lenght of the study.

## 10. Literaturangaben

ANDRES PG, FRIEDMAN LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 255-281.

ANGELBERGER S, VOGELSANG H, NOVACEK G, MIEHSLER W, DEJACO C, GANGL A, REINISCH W. Public awareness of Crohn's disease and ulcerative colitis: A national survey. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 157-161.

AURELI P, CAPURSO L, CASTELLAZZI AM, CLERICI M, GIOVANNINI M, MORELLI L, POLI A, PREGLIASCO F, SALVINI F, ZUCCOTTI GV. Probiotics and health: An evidence-based review. *Pharmacol Res* 2011; 63: 366-376.

BALLAL SA, GALLINI CA, SEGATA N, HUTTENHOWER C, GARRETT WS. Host and gut microbiota symbiotic factors: lessons from inflammatory bowel disease and successful symbionts. *Cell Microbiol* 2011; 13(4): 508-517.

BERCHTOLD R: (Hrsg. von BRUCH H.P. und TRENTZ O., Mitarbeit von KELLER R., WANNER G.A.) *Chirurgie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 6. Auflage, 2008

BERNSTEIN CN. New Insights into IBD Epidemiology: Are There Any Lessons for Treatment? *Dig Dis* 2010; 28:406-410.

BISCHOFF SC: *Probiotika, Präbiotika und Synbiotika*, 2009, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage

BOYLE RJ, ROBINS-BROWNE RM, TANG MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr*, 2006; 83: 1256-1264.

BRENNER DM, MOELLER JM, CHEX WD, SCHOENFELD P. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1033-1049.

BUTTERWORTH AD, THOMAS AG, AKOBENG AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database* 2008. 16(3): CD006634.

CHOI CH, JO SY, PARK HJ, CHANG SK, BYEON JS, MYUNG SJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(8): 679-83.

DCCV e.V.: Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (Andus T., Bischoff S.C., Buhr H.J., Caspary W.F., Dietrich C.F., Dignass A., Eceterski A., Engelmann N., Fleig W.E., Geissler A., Herrlinger K., Keim V., Keller K.-M., Kießlich R., Kroesen A.-J., Krummenerl A., Lembcke B., Lümmen D., Malchow H., Mattes H., Möller G., Moser G., Müller-Nothmann S.D., Raedler A., Raedsch R., Schölmerich J., Schürman G., Stallmach A., Stange E.F., Vestweber K.-H.,

Zillessen E.): Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Hirzel Verlag, Stuttgart; 2. Auflage 2006.

DGE: <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=1006>  
Ernährung bei Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) DGEInfo 10/2009 – Beratungspraxis, Stand 15.12.2009, abgerufen am 20.03.2011

DGE: <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=813>  
Reizdarmsyndrom (RDS), Irritable Bowel Syndrome (IBS) DGEinfo 03/2008, abgerufen am 27.03.2011

DGVS, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Langfassung der Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-004\\_S3\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_des\\_Morbus\\_Crohn\\_leitlinientext\\_06-2008\\_12-2012.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004_S3_Diagnostik_und_Therapie_des_Morbus_Crohn_leitlinientext_06-2008_12-2012.pdf)  
Stand: 01.06.2008, gültig bis 31.12.2012; abgerufen am: 21.03.2011

D'INCÀ R, BAROLLO M, SCARPA M, GRILLO AR, BRUN P, VETTORATO MG, CASTAGLIUOLO I, STURNIOLI GC. Rectal administration of Lactobacillus casei DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56(4): 1178-1187.

DOHERTY GA, BENNETT GC, CHEIFETZ AS, MOSS AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharm Therap* 2010; 31(8): 802-9.

DOLIN BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009; 31(10): 655-9.

DOS SANTOS VM, MÜLLER M, DE VOS WM. Systems biology of the gut: the interplay of food, microbiota and host at the mucosal interface. *Curr Opin Biotech* 2010; 21: 539-550.

DROUAUT-HOLLOWACZ S, BIEUVELET S, BURCKEL A, CAZAUBIEL M, DRAY X, MARTEAU P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 147-152.

ENCK P, ZIMMERMANN K, MENKE G, MÜLLER-LISSLER S, MARTENS U, KLOSTERHALFEN S. A mixture of *Escherichia coli* (DSM 17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome – a randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroent Motil* 2008; 20(10): 1103-9.

ENCK P, ZIMMERMANN K, MENKE G, KLOSTERHALFEN S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic E.-coli preparation (DSM 17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol* 2009; 47(2): 209-14.

FUJIMORI S, GUDIS K, MITSUI K, SEO T, YONEZAWA M, TANAKA S, TATSUGUCHI A, SAKAMOTO C. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. *Nutrition* 2009; 25(5):520-525.

GARCIA VE, DE LOURDES DE ABREU FERRARI M, OSWALDO DA GAMA TORRES H, GUERRA PINTO A, CAROLINA CARNEIRO AGUIREE A, PIVA MARTINS F, MARCOS ANDRADE GOULART E, SALES DA CUNHA A. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(7): 842-8

GEIER MS, BUTLER RN, HOWARTH GS. Inflammatory bowel disease: Current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. *Int J Food Microbiol* 2007; 115: 1-11.

GRUBER K.: Kongressbericht: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Wege aus der "CED-Falle" *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2010; 8 (3), 52.

GRUNDMANN O, YOON SL. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: An update for health-care practitioners. *J Gastroen Hepatol* 2010; 25: 691-699.

GUANDALINI S, MAGAZZÙ G, CHIARO A, LA BALESTRA V, DI NARDO G, GOPALAN S, SIBAL A, ROMANO C, CANANI RB, LIONETTI P, SETTY M. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multi-center, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51(1): 24-30.

GUGLIELMETTI S, MORA D, GSCHWENDER M, POPP K. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharm Therap* 2011; 33: 1123-1132.

HAAPAMÄKI J, ROINE RP, TURUNEN U, FÄRKKILÄ MA, ARKKILA P-E-T. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 41-47.

HANAUER SB. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (1): 3-9.

HANSEN R, CAMERON FL, HOLD GL, EL-OMAR EM, RUSSELL RK. Inflammatory Bowel Disease. *J Paediatr Child Health* 2010; 20 (10): 473-478.

HEGAZY SK, EL-BEDEWY MM. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF- $\kappa$ B activation in ulcerative colitis. *World J Gastroentero* 2010; 7;16(33): 4145-51.

HONG KS, KANG HW, PIL J, JI GE, KIM SG, JUNG HC, SONG IS, KIM JS. Effect of probiotics on symptoms in korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2009; 3(2): 101-107.

HONG YS, HONG KS, PARK MH, AHN YT, LEE JH, HUH CS, KIM IK, HWANG GS, KIM JS. Metabonomic understanding of probiotic effects in humans with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(5): 415-25.

HOVEYDA N, HENEGHAN C, MAHTANI K-R, PERERA R, ROBERTS N, GLASZIOU P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 15.

HUN L. *Bacillus coagulans* significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS. *Postgrad Med* 2009; 121(2): 119-24.

KAJANDER K, MYLLYLUOMA E, RAJILIC'-STOJANOVIC' M, KYRÖNPALO S, RASMUSSEN M, JÄRVENPÄÄ S, ZOETENDAL EG, DE VOS WM, VAPAATALO H, KORPELA R. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharm Therap* 2008; 27(1): 48-57.

KALE-PRADHAN PB, WILHELM SM. Tegaserod for constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 267-77.

KASPER H., BURGHARDT W.: *Ernährungsmedizin und Diätetik*. Urban & Fischer Verlag, München, 11. Auflage 2009.

LAUKOETTER MG, NAVA P, NUSRAT A. Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroentero* 2008; 14(3): 401-407.

LAYER P, ANDRESEN V, PEHL C, ALLESCHER H, BISCHOFF SC, CLAßEN M, ENCK P, FRIELING T, HAAG S, HOLTMANN G, KARAUS M, KATHEMANN S, KELLER J, KUHLBUSCH-ZICKLAM R, KRUIS W, LANGHORST J, MATTHES H, MÖNNIKES H, MÜLLER-LISSNER S, MUSIAL F, OTTO B, ROSENBERGER C, SCHEMANN M, VAN DER VOORT I, DATHE K, PREIß JC. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Gastroenterol* 2011; 49 (2): 237-293.

LESER TD, MØLBAK L. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ Microbiol* 2009; 11 (9): 2194-2206.

LIGAARDEN SC, AXELSSON L, NATERSTAD K, LYDERSEN S, FARUP PG. A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2010; 10:16.

LOFTUS EV Jr, SANDBORN WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 31: 1-20.

LYRA A, KROGIUS-KURIKKA L, NIKKILÄ J, MALINEN E, KAJANDER K, KURIKKA K, KORPELA R, PALVA A. Effect of a multispecies probiotic supplement on quantity of irritable bowel syndrome-related intestinal microbial phylotypes. *BMC Gastroenterol* 2010; 10:110.

MACONI G, ARDIZZONE S, CUCINO C, BEZZIO C, RUSSO AG, PORRO GB. Pre-illness changes in dietary habits and diet as a risk factor for inflammatory bowel disease: A case-control study. *World J Gastroentero* 2010; 16 (34): 4297-4304.

MATTHES H, KRUMMENERL T, GIENSCH M, WOLFF C, SCHULZE J. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med* 2010; 15;10:13

MCFARLAND L, DUBLIN S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroentero* 2008; 14 (17): 2650-2661.

MCNEIL NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 338-342.

MENNINGEN R, BRUEWER M. Effect of Probiotics on Intestinal Barrier Function. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1165: 183-189.

MIELE E, PASCARELLA F, GIANNETTI E, QUAGLIETTA L, BALDASSANO RN, STAIANO A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(2): 437-443.

MOAYYEDI P, FORD AC, TALLEY NJ, CREMONINI F, FOXX-ORENSTEIN AE, BRANDT LJ, QUIGLEY EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59: 325-332.

NG SC, HART AL, KAMM MA, STAGG AJ, KNIGHT SC. Mechanisms of Action of Probiotics: Recent Advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 300-310.

NG SC, PLAMONDON S, KAMM MA, HART AL, AL-HASSI HO, GUENTHER T, STAGG AJ, KNIGHT SC. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(8): 1286-1298.

NIGG C, KÄSER L, VETTER W. Colitis ulcerosa. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis* 2008; 97 (4): 167-174.

NIKFAR S, RAHIMI R, RAHIMI F, DERAKHSHANI S, ABDOLLAHI M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(12): 1775-80.

OGUEKE CC, OWUAMANAM CI, IHEDIOHANMA NC, IWOUNO JO. Probiotics and Prebiotics: Unfolding Prospects for Better Human Health. *Pakistan J Nutr* 2010; 9 (9): 833-843.

ÖMCCV: Österreichische Morbus Crohn-Colitis ulcerosa Vereinigung (Schiener F.): Epidemiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. [http://www.oemccv.at/1215\\_DE-oeMCCV-Infos-News-Archiv-Chronisch-entzündliche-CED-%2d-Positionspapier-20-Epidemiologie-der-chronisch-entzündlichen-Darmerkrankungen.4F2DA8c97891a0a85df1776390ce41cd3740573](http://www.oemccv.at/1215_DE-oeMCCV-Infos-News-Archiv-Chronisch-entzündliche-CED-%2d-Positionspapier-20-Epidemiologie-der-chronisch-entzündlichen-Darmerkrankungen.4F2DA8c97891a0a85df1776390ce41cd3740573). Stand: 10.06.2007, abgerufen am 19.03.2011.

PATEL SM, STASON WB, LEGEDZA A, OCK SM, KAPTCHUK TJ, CONBOY L, CANENGUEZ K, PARK JK, KELLY E, JACOBSON E, KERR CE, LEMBO AJ. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 332-40.

PEYRIN-BIROULET L, LOFTUS EV Jr, COLOMBEL JF, SANDBORN WJ. Long-term Complications, Extraintestinal Manifestations, and Mortality in Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17 (1): 471-478.

PITZ M, CHEANG M, BERNSTEIN CN. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 237-47.

PRENZLER A, BOKEMEYER B, VON DER SCHULENBURG JM, MITTENDORF T. Health care costs and their predictors of inflammatory bowel diseases in Germany. *Eur J Health Econ* 2010; 1-11.

RABAST U: Ernährungseinflüsse in der Entstehung und Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *Ernährungsumschau* 2011; 58 (1): 12-18.

RAHIMI R, NIKFAR S, RAHIMI F, ELAHI B, DERAKHSHANI S, VAFAIE M, ABDOLLAHI M. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of

remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53(9): 2524-31.

REIFF C, KELLY D: Inflammatory bowel disease, gut bacteria and probiotic therapy. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 25-33.

SAKAMOTO N, KONO S, WAKAI K, FUKUDA Y, SATOMI M, SHIMOVAMA T, INABA Y, MIYAKE Y, SASAKI S, OKAMOTO K, KOBASHI G, WASHIO M, YOKOYAMA T, DATE C, TANAKA H. Dietary Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease, A Multicenter Case-Control Study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11 (2): 154-163.

SANDS BE, GRABERT S. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease and Overview of Pathogenesis. *Med Health, R I* 2009; 92 (3): 73-77.

SANG LX, CHANG B, ZHANG WL, WU XM, LI XH, JIANG M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroentero* 2010; 16(5):1908-15.

SARTOR BR. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3 (7): 390-407.

SHEN J, RAN HZ, YIN MH, ZHOU TX, XIAO DS. Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J* 2009; 39(2): 103-9.

SIMRÉN M, ÖHMAN L, OLSSON J, SVENSSON U, OHLSON K, POSSERUD I, STRID H. Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, controlled study. *Aliment Pharm Therap* 2010; 31: 218-227.

SINN DH, SONG JH, KIM HJ, LEE JH, SON HJ, CHANG DK, KIM YH, KIM JJ, RHEE JC, RHEE PL. Therapeutic effect of Lactobacillus acidophilus-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2714-2718.

SOCCOL CR, PORTO DE SOUZA VANDENBERGHE L, SPIER MR, BIANCHI PEDRONI MEDEIROS A, YAMAGUISHI CT, DE DEA LINDNER J, PANDEY A, SOCCOL V-T. The Potential of Probiotics: A Review. *Food Technol Biotech* 2010; 48 (4): 413-434.

SØNDERGAARD B, OLSSON J, OHLSON K, SVENSSON U, BYTZER P, EK-ESBO R. Effects of probiotic fermented milk on symptoms and intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroentero* 2011; 46(6): 663-72.

SOOD A, MIDHA V, MAKHARIA GK, AHUJA V, SINGAL D, GOSWAMI P, TANDON RK. The probiotic preparation VSL#3 induces remission in patients

with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(11): 1202-9.

TURSI A, BRANDIMARTE G, PAPA A, GIGLIO A, ELISEI W, GIORGETTI GM, FORTI G, MORINI S, HASSAN C, PISTOIA MA, MODEO ME, RODINO' S, D'AMICO T, SEBKOVA L, SACCA' N, DI GIULIO E, LUZZA F, IMENEO M, LA-RUSSA T, DI ROSA S, ANNESE V, DANESE S, GASBARRINI A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(10):2218-27.

VANDERPOOL C, YAN F, POLK B. Mechanisms of Probiotic Action: Implications for Therapeutic Applications in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1585-1596.

VICKERY BP, SCURLOCK AM, JONES SM, BURKS AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immun* 2011; 127 (3): 576-584.

VRIEZE A, HOLLEMANN F, ZOETENDAL EG, DE VOS WM, HOEKSTRA JB-L, NIEUWDORP M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010; 53: 606-613.

WGO: World Gastroenterology Organisation: Das Reizdarmsyndrom – Pävalenz, Diagnostik und Management, eine Information der World Gastroenterology Organisation im Rahmen des weltweiten Darmgesundheitstages (WDHD) 2009: [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/pdf/wdhd/2009/events/wdhd09\\_de\\_educational\\_information.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/pdf/wdhd/2009/events/wdhd09_de_educational_information.pdf) 2009, abgerufen am 28.03.2011

WHELAN K, MYERS CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 687-703.

WILDT S, NORDGAARD I, HANSEN U, BROCKMANN E, RUMESSEN JJ. A randomised double-blind placebo-controlle trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011. 5: 115-121.

WILHELM SM, BRUBAKER CM, VARCAK EA, KALE-PRADHAN PB. Effectiveness of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Pharmacotherapy* 2008; 28(4): 496-505.

WILLIAMS EA, STIMPSON J, WANG D, PLUMMER S, GARAIOVA I, BARKER ME, CORFE BM. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharma Therap* 2008; 29: 97-103.

ZENG J, LI YQ, ZUO XL, ZHEN YB, YANG J, LIU CH. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharm Therap* 2008; 28: 994-1002.

# LEBENSLAUF

## Persönliche Daten:

**Nicole Petra Faxa** geboren am 24. November 1984 in Wien  
Vater Ing. Franz Gerhard Faxa, Techniker in Pension  
Mutter Josefine Faxa-Raschovsky, Ordinationsassistentin

## Ausbildung:

2005 – 2012	Diplomstudium der Ernährungswissenschaften, Universität Wien Schwerpunkt Lebensmitteltechnologie
1999 – 2004	Höhere Lehranstalt für Tourismus und wirtschaftliche Berufe, 1210 Wien Fachrichtung: Fremdsprachen und Wirtschaft Matura mit ausgezeichnetem Erfolg
1995 – 1999	Gymnasium Stockerau
1991 – 1995	Volksschule Bisamberg

## Berufserfahrung:

10/2009 – 08/2011	Geringfügig angestellte Laborassistenz, Flavor-Labor Firmenich, 1200 Wien
01/2009 – 04/2009	Geringfügig angestellte Laborassistenz, Flavor-Labor Firmenich, 1200 Wien
03/2005 – 07/2009	Geringfügig angestellte Bürokrat Rechtsanwaltskanzlei Roschek & Biely, 1010 Wien

## Praktika:

08/2009 – 09/2009	AGES, Labor für Rückstandsanalytik, 1220 Wien
02/2009 – 03/2009	Arbeitsgemeinschaft für Klinische Ernährung 1090 Wien, Dateneingabe Nutritionday 2009
08/2004	BAWAG, 1210 Wien
07/2002 – 09/2002	Hotel Falkensteiner Palace, 1050 Wien

**Sprachkenntnisse:**

Englisch (fließend) Sprachkurs in Neuseeland 2011  
Französisch (gut)  
Spanisch (Grundkenntnisse)

**EDV-Kenntnisse:**

Europäischer Computer Führerschein (ECDL)  
Windows und MS Office (Word, Excel, Power Point,  
Internetbrowser, Outlook, Frontpage)  
Mac OS X

**Sonstige Kenntnisse:**

Fachprüfung in Servierkunde und Küchenführung  
Kurs: Englische Konversation im Servicebereich  
Getränke- und Cocktailkurs